Aus der klinischen Abteilung des
Diabetes-Forschungsinstituts an der Universität Düsseldorf
(Direktor: Prof.Dr.med.F.A.Gries)

Untersuchung der Funktion der A- und B-Zellen der Bauchspeicheldrüse unter dem Einfluß von operativen Eingriffen

Dissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf

vorgelegt von
Horst Berwanger

1980

1981

Aus der klinischen Abteilung des
Diabetes-Forschungsinstituts an der Universität Düsseldorf
(Direktor: Prof.Dr.med.F.A.Gries)

Untersuchung der Funktion der A- und B-Zellen der Bauchspeicheldrüse unter dem Einfluß von operativen Eingriffen

Dissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf

vorgelegt von
Horst Berwanger

1980

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf

Der Dekan
der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf

gez.: Prof. Dr. M. Straßburg

Referent
gez.: Prof. Dr. D. Grüneklee

Korreferent
gez.: Prof. Dr. U. Schacht

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41536502_0034

Meinen Eltern
und Christiane

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

		Seite
1.	EINLEITUNG	1 - 2
2.	FRAGESTELLUNG UND ZIEL DER ARBEIT	3
3.	MATERIAL UND METHODEN	4 - 9
3.1	Probanden	4 - 6
3.2	Laboratoriumsuntersuchungen	6 - 8
3.2.1	Bestimmung der Blutglukose (BG)	6
3.2.2	Bestimmung von Insulin im Serum (IRI)	6 - 7
3.2.3	Bestimmung von Insulin im Urin (IRI-U)	7
3.2.4	Bestimmung von C-Peptid im Serum (CPS)	7 - 8
3.2.5	Bestimmung von C-Peptid im Urin (CPU)	8
3.2.6	Bestimmung von Glukagon im Plasma (IRG)	8 - 9
4.	ERGEBNISSE	10 - 32
4.1	Blutglukose	10 - 13
4.2	Insulin im Serum	13 - 16
4.3	C-Peptid im Serum	16 - 20
4.4	C-Peptid im Urin	21 - 24
4.5	Glukagon im Plasma	25 - 28
4.6	Insulin im Urin	29 - 32
5.	DISKUSSION DER ERGEBNISSE	33 - 45
6.	ZUSAMMENFASSUNG	46
7.	TABELLARISCHER ANHANG	47 - 53
8.	LITERATURVERZEICHNIS	54 - 61

1. EINLEITUNG

Seit SELYE (1956) den Begriff "Streß" eingeführt hat, sind zahlreiche Publikationen zu dem Problem der Reaktion des Organismus auf stressogene Reize erschienen. Hyperglykämie und Glukosurie als Folge unterschiedlicher Streßeinwirkung sind schon lange bekannte Befunde. So treten bei Unfällen, Verbrennungen, Herzinfarkten und Infekten eine Reihe von Stoffwechselveränderungen im menschlichen Organismus auf, deren Ursache auf eine vermehrte Aktivität im Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-System zurückgeführt wird.
Für die Reaktion des Körpers auf Traumata oder Operationen bleibt die Vorstellung vom "Adaptationssyndrom von SELYE (1951)" hilfreich. Es ergibt sich als Folge der Einwirkung von Streß ein dreiphasiger Ablauf:

1. die Alarmphase, die mit einem erhöhten Sympathikotonus und einer vermehrten Ausschüttung von Adrenalin, ACTH und STH verbunden ist.
2. die Abwehrphase, die Veränderungen im Blut und Kohlehydratstoffwechsel zeigt.
3. die Erschöpfungsphase, die als Reparationsphase gilt (SCHULTIS 1971).

Das chirurgische Trauma löst eine generalisierte Reaktion des endokrinen Systems aus. Als Ursache dafür sind zu berücksichtigen:

a. die präoperative emotionale Erregung
b. die Narkose
c. der chirurgische Eingriff
d. die Schwere der Operation

Die vermehrte Sekretion von Katecholaminen sorgt in der Streß-

situation für eine rasche Bereitstellung energiereicher Substrate und in der Leber für eine erhöhte Glykogenolyse und Glukoneogenese. Experiment und Klinik unterstreichen ebenso die wichtige Rolle, die dem im Streß vermehrt ausgeschiedenen diabetogenen Wachstumshormon (STH) zukommt, das deshalb mit Recht auch als "Streßhormon" bezeichnet wird (GESER 1973; PSTRIDES 1976). Durch diese hormonellen Veränderungen wird die intra- und postoperative Regulation der Hyperglykämie erklärt.

Die Entdeckung von Proinsulin und seine intrazelluläre Konversion zu Insulin und C-Peptid (RUBINSTEIN 1969 a) haben viele Autoren dazu veranlaßt, durch Messung des C-Peptids die B-Zellenfunktion des Pankreas bei verschiedenen physiologischen und pathologischen Veränderungen im menschlichen Organismus zu untersuchen. Da die zirkulierende Menge des C-Peptids die sekretorische Aktivität der B-Zellen im Pankreas wiederspiegelt, ist die Messung des C-Peptids im Serum und im Urin eine einfache Methode, um über die Funktion der B-Zellen im Operationsstreß Auskunft zu geben.

2. FRAGESTELLUNG

Die vorliegende Untersuchung hat zum Ziel, auf folgende Fragen eine mögliche Antwort zu geben:

1. Zeigen sich bei Operationen verschiedenen Schweregrades Unterschiede der intra- und postoperativen Hyperglykämie?
2. Wie verhält sich das Glukagon unter dem Einfluß der Operationen?
3. Wird das Insulin bzw. die B-Zellaktivität durch den Operationsstreß supprimiert oder unterliegt sie anderen Einflüssen?
4. Erlaubt die punktuelle C-Peptid-Bestimmung im Serum und die Bestimmung im Sammelurin Rückschlüsse auf die B-Zellfunktion in der perioperativen Phase?
5. Welchen Einfluß haben Narkose und parenterale Ernährung auf den Blutglukosespiegel?

Aus diesem Grunde untersuchten wir das Blutzuckerverhalten und die Funktion der A- und B-Zellen des Pankreas vor, während und bis sieben Tage nach Operationen bei 24 nichtdiabetischen Patienten.

3. MATERIAL UND METHODEN

3.1 Probanden

Es wurden 24 Patienten in der chirurgischen Klinik A der Universität Düsseldorf untersucht, bei denen die Anamnese keinen Hinweis eines manifesten Diabetes ergab. Auf die Durchführung einer Glukosebelastu zum Ausschluß einer gestörten Glukosetoleranz wurde verzichtet, da i Reproduzierbarkeit insbesondere unter der Belastung der Op.-Vorberei nicht zuverlässig genug erscheint (KÖBBERLING 1980) und da die präop tive Untersuchung von Nüchtern- und postprandialen Blutzuckerwerten fach durchzuführen ist und gleichermaßen zum Ausschluß eines manifes Diabetes herangezogen werden kann.

Es unterzogen sich 6 weibliche Patienten im Alter zwischen 21-61 Jah mit einer mittleren Größe von 168 ± 7,12 cm und einem Durchschnittsg wicht von 62,3 ± 6,43 kg einer Strumektomie; weitere 6 männliche Patienten im Alter zwischen 39-68 Jahren, einer mittleren Größe von 175 ± 7,66 cm und einem durchschnittlichen Gewicht von 77 ± 11,8 kg unterzogen sich einer Cholezystektomie. Bei ebenfalls 6 männlichen Patienten im Alter zwischen 40-58 Jahren, einer mittleren Größe von 169 ± 6,08 cm und einem Durchschnittsgewicht von 72,1 ± 7,75 kg wurde eine Herniotomie durchgeführt. Die zuletzt untersuchte Gruppe, bei der ein aortofemoraler Bypass (A-F-B) angelegt wurde, setzte sic aus 6 männlichen Patienten zusammen, deren Alter zwischen 38-71 Jahren lag. Sie hatte eine mittlere Größe von 166 ± 7,23 cm und ein Durchschnittsgewicht von 64,3 ± 3,77 kg. Das relative Körpergewicht lag bei strumektomierten Patientinnen mit einem Broca-Index von 108,65 %, bei Cholezystektomien mit 113,31 %, bei Herniotomien mit 117,72 % und bei A-F-B-operierten Patienten mit 108,25 % nur geringfügig über dem Idealgewicht (Tab. 1).

Die Narkose wurde nach einem einheitlichen Schema durchgeführt.

Die Prämedikation am Abend vor der Operation bestand in: Valium(R) 10 mg, Atropin(R) 0,5-1,0 ml, Atosil(R) 0,5-2,0 ml sowie 1,0-2,0 ml Dolantin(R).
Zur Einleitung der Narkose wurde Evipan(R), während der Narkose Succinyl(R) und N_2O-O_2-Halothan(R) gegeben.
Die Narkosedauer war von der Art des Eingriffs abhängig. Strumektomien, Herniotomien und Cholezystektomien dauerten durchschnittlich 1 1/2 Std. ± 1/2 Std., während für die Anlegung eines aorto-femoralen Bypass im Mittel 5 1/2 Std. ± 1 1/2 Std. benötigt wurden.

Während und nach den Operationen wurden kohlehydratfreie und kohlehydrathaltige Infusionen und entsprechend dem Bedarf beim A-F-B Bluttransfusionen verabreicht. Bei den 24 untersuchten Patienten hing die Infusionsmenge von der Art der Operation ab und war innerhalb der vier Kollektive einheitlich: strumektomierte Patienten wurden am Op.-Tag im Durchschnitt mit 200 kcal parenteral ernährt, herniotomierte Patienten erhielten ebenfalls am Op.-Tag 200 kcal. Die Infusionstherapie der Cholezystektomien setzte sich am Op.-Tag aus insgesamt 1000 kcal zusammen (Tab. 2). A-F-B-operierte Patienten wurden am Op.-Tag im Schnitt 2000 kcal infundiert, während sie am 1. postop. Tag 1400 kcal erhielten. Am 2. postop. Tag wurden ihnen 700 kcal parenteral zugeführt, zusätzlich erhielten sie Mischkost von maximal 2000 kcal. Nach Absetzung der Infusionstherapie erhielten alle Patienten 2000 - 2500 kcal Mischkost bzw. Schonkost (Tab. 2).

Die sechs Patienten, die sich einem A-F-B unterzogen, befanden sich nach der Operation für 2-3 Tage auf der Intensivpflegestation.

Die Untersuchungen am präoperativen Tag, am Op.-Tag sowie an den postoperativen Tagen (bis zum 7. postoperativen Tag einschließlich) bestanden in der Bestimmung von Blutzucker, Insulin, C-Peptid und Glukagon im Serum um 7 und 19 Uhr. Ferner wurde die C-Peptid- und Insulin-Ausscheidung im 2 x 12 Std.-Sammelurin ermittelt.

3.2 Laboratoriumsuntersuchungen

3.2.1 Blutglukose (BG)

Die Blutglukose wurde nach der Methode von KADISH et al. (1968) mit dem "Beckman-Glucose-Analysator" und einem Zusatz von "GOD-reactive-Automatenpackung" BOEHRINGER MANNHEIM bestimmt. Das Testprinzip besteht darin, daß Glukose und O_2 durch die Glukose-Oxydase in Gluconsäure und H_2O_2 überführt werden. Über einen Sauerstoffsensor wird das Maximum der Abnahmegeschwindigkeit der Sauerstoffkonzentration in der Probenlösung ermittelt. Dies ist der Glukosekonzentration in der Probe direkt proportional. Die Normalwerte liegen im Nüchternblut bei 70 - 100 mg/100 ml.

3.2.2 Insulin im Serum (IRI)

Zur Bestimmung der Insulinkonzentration im Serum wurde der "Phadebas-Insulin-Test" von PHARMACIA DIAGNOSTICS verwendet. Diese radioimmunologische Methode beruht auf der Fähigkeit eines Antikörpers, sein mit radioaktiven Isotopen markiertes

Antigen zu binden, und der kompetitiven Hemmung dieser Reaktion durch nichtmarkiertes Antigen. Das vom Antikörper gebundene markierte Antigen wird vom ungebundenen abgetrennt und die Radioaktivität gemessen. Im "Phadebas-Insulin-Test" wird die Trennung des gebundenen vom ungebundenen Insulin durch kovalente Bindungen des spezifischen Antikörpers an eine "feste Phase" als Träger erreicht. Als geeignete feste Phase für die radioimmunologische Bestimmung werden die von WIDE und PORATH (1966) vorgeschlagenen aktivierten Sephadex-Partikel benutzt. Dabei wird eine Menge des zu untersuchenden Serums mit einer festgelegten Menge an Jod-markiertem Insulin (Insulin-^{125}J) und einer bestimmten Menge des Immunosorbents versetzt, das aus Sephadex-Partikeln besteht, an die Antikörper gegen Insulin gekoppelt sind (Sephadex-Anti-Insulin-Komplex). Nach der Inkubation werden die Partikel durch Zentrifugieren sedimentiert und gewaschen. Anschließend wird die an die Sephadex-Partikel gebundene Radioaktivität gemessen.

3.2.3 Insulin im Urin (IRI-U)

Das Insulin im Urin wurde ebenfalls radioimmunologisch mit dem "Phadebas-Insulin-Test" von PHARMACIA DIAGNOSTICS bestimmt.

3.2.4 C-Peptid im Serum (CPS)

Das C-Peptid im Serum (CPS) wurde radioimmunologisch mit "RIA-mat C-Peptid" von BYK-MALLINCKRODT bestimmt. Bei diesem Test konkurrieren ^{125}J-C-Peptid und das im Serum vorhandene C-Peptid um die Bindungsstellen eines spezifischen Antikörpers.

Je mehr C-Peptid im Serum vorhanden ist, umso weniger ^{125}J-C-Peptid wird vom Antikörper gebunden. Zur Trennung des gebundenen vom freien C-Peptid wird die Doppelantikörpermethode (KANEKO et al. 1974) benutzt. Aus einer Standardkurve, deren Werte gleichzeitig mit den Patientenseren durch Einsatz von Standards mit bekannten C-Peptid-Konzentrationen ermittelt werden, kann der C-Peptid-Gehalt des Patientenserums bestimmt werden.

3.2.5 C-Peptid im Urin (CPU)

Das C-Peptid im Urin wurde ebenfalls mit der Doppelantikörpermethode nach KANEKO et al. (1974), jedoch modifiziert nach GRÜNEKLEE und HEDTMANN (1977), bestimmt: der Urin wurde zentrifugiert und mit einem Phosphat-Puffer verdünnt, der Humanalbumin in einer Konzentration von 0,5 % enthielt. Der pH-Wert des Puffers lag bei 7,5.

3.2.6 Glukagon im Plasma (IRG)

Zur radioimmunologischen Bestimmung des Plasma-Glukagons wurde in Anlehnung an UNGER et al. (1961, 1970) eine nach DROST (1977) modifizierte Methode angewandt. Hierbei wurde der Glukagon-Antikörper 30 K von UNGER benutzt.
Venenblut wurde sofort nach der Entnahme in gekühlte Glasröhrchen gefüllt, die Trasylol$^{(R)}$ und Na_2EDTA enthielten. Durch Trasylol$^{(R)}$ soll einer Degradation des Glukagons durch proteolytische Enzyme vorgebeugt werden.
Folgendes Prinzip liegt der Glukagon-Bestimmung zugrunde:

Eine variable Menge Glukagon und eine konstante Menge ^{125}J-Glukagon konkurrieren um eine konstante Anzahl von Bindungsstellen des Glukagon-Antiserums 30 K.
Zwischen den Reaktionspartnern Glukagon, ^{125}J-Glukagon und dem Glukagon-Antiserum stellt sich während der Inkubationszeit ein Gleichgewicht ein. Dabei werden vom Antiserum umso weniger ^{125}J-Glukagon-Moleküle gebunden, je mehr nichtmarkierte Glukagon-Moleküle gegenwärtig sind. Somit verhält sich die Menge nicht gebundenen ^{125}J-Glukagons umgekehrt proportional zur Menge des in der jeweiligen Probe vorhandenen Glukagons.
Nach Absorption des nicht an Antikörper gebundenen ^{125}J-Glukagons an eine Charcoal-Dextran-Suspension wird durch Zentrifugieren eine Trennung des freien vom gebundenen ^{125}J-Glukagon herbeigeführt.
Gemessen wird das an Charcoal absorbierte, d.h. nicht Antikörpergebundene (freie) Glukagon.
Viele Jahre scheiterte der Glukagon-Assay am Fehlen sogenannter spezifischer Antikörper gegen Pankreasglukagon. Wegen unspezifischer Kreuzreaktionen mit Substanzen nichtpankreatischen Ursprungs wurden deshalb oft unterschiedlich hohe und nicht zu vergleichende Glukagonwerte gemessen. Die hohe spezifische Immunreaktivität gegenüber Pankreasglukagon des verwendeten Antiserums 30 K ist in verschiedenen Untersuchungen nachgewiesen und bestätigt worden.

4. ERGEBNISSE

4.1 Blutglukose

Die Blutglukose lag präoperativ bei Strumektomien (Abb. 1), Herniotomien (Abb. 2) und bei Cholezystektomien (Abb. 4) im Normbereich. Sie erreichte ihr Maximum bei allen untersuchten Kollektiven am Op.-Tag. Der maximale Anstieg und die Dauer der Hyperglykämie war entsprechend der Schwere des Eingriffs unterschiedlich. So erreichte die Blutglukose beim A-F-B (Abb. 3) am Op.-Tag mit 200 $\pm$ 52 mg/dl den höchsten Wert (Tab. 3). Herniotomierte Patienten reagierten auf die Operation mit einem geringeren Blutglukoseanstieg von präoperativ 94,8 $\pm$ 15,7 mg/dl auf 116 $\pm$ 15,6 mg/dl am Op.-Tag (Tab. 5).
Strumektomien und Cholezystektomien erreichten Blutglukose-Werte von 122 $\pm$ 20,9 bzw. 133 $\pm$ 17,5 mg/dl (Tab. 4 und 6).
Der Anstieg der Blutglukose am Op.-Tag gegenüber dem präoperativen Tag war in den relativ kleinen Kollektiven bei Herniotomien ($r = 0{,}6382$; $p < 0{,}05$) und beim A-F-B ($r = 0{,}5894$; $p < 0{,}05$) signifikant. Strumektomien und Cholezystektomien zeigten keinen signifikanten Anstieg (Tab. 7).
Die Blutglukose-Mittelwerte am präoperativen Tag waren sowohl basal (7 Uhr) als auch postprandial (19 Uhr) im Normbereich. In allen Gruppen fanden sich einzelne erhöhte Werte, die über den von KEEN et al. (1980) angegebenen Grenzwerten lagen: basal 120 mg/dl; postprandial 180 mg/dl. In allen Fällen handelt es sich um einzelne erhöhte Blutzucker-Werte, wie sie bei kontinuierlicher Blutzuckermessung auch bei einer großen Zahl nichtdiabetischer Patienten gefunden werden. Es fanden sich bei keinem Patienten persistierend erhöhte Werte im Sinne eines Diabetes mellitus.

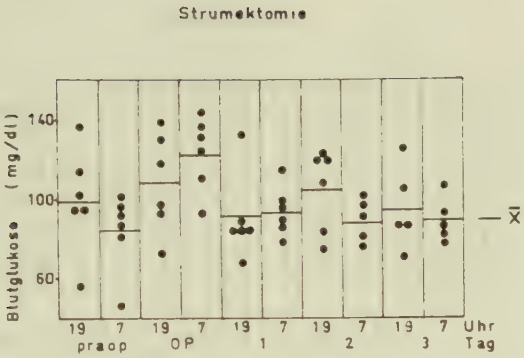

Abb. 1: Blutglukose-Spiegel präoperativ, am Op.-Tag und postoperativ bei Strumektomien (n = 6)

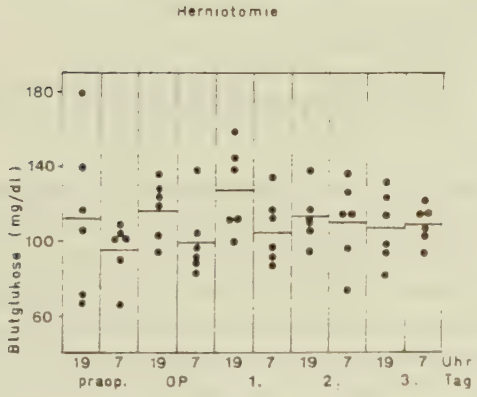

Abb. 2: Blutglukose-Spiegel präoperativ, am Op.-Tag und postoperativ bei Herniotomien (n = 6)

A-F-9

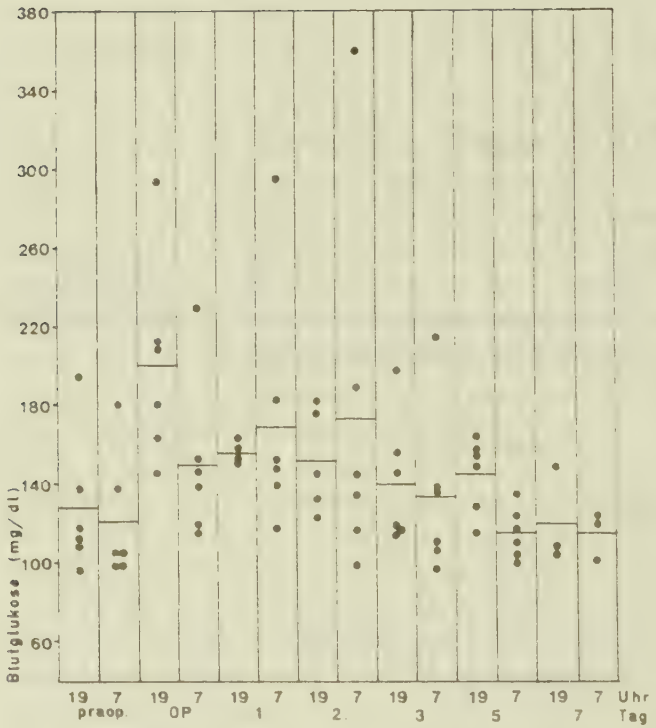

Abb. 3: Blutglukose-Spiegel präoperativ, am Op.-Tag und postoperativ beim A-F-B (n = 6)

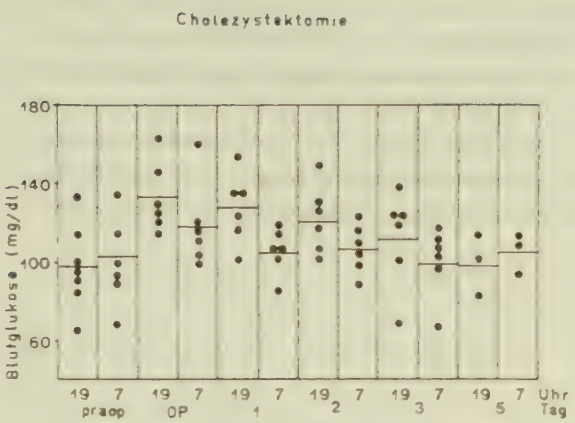

Abb. 4: Blutglukose-Spiegel präoperativ, am Op.-Tag und postoperativ bei Cholezystektomien (n = 6)

4.2 Insulin im Serum

Das Insulin im Serum war an den Op.-Tagen gegenüber den präoperativen Tagen nicht angestiegen, erreichte dann aber teils am 1. postop. Tag beim A-F-B (Abb. 5) und teils am 2. postop. Tag bei Herniotomien (Abb. 6), Strumektomien (Abb. 7) und Cholezystektomien (Abb. 8) sein Maximum.
Höchste Insulinwerte wurden beim A-F-B mit 102 ± 115 uU/ml, bei Herniotomien mit 53 ± 22,4 uU/ml, bei Strumektomien mit 57,6 ± 18,8 uU/ml und bei Cholezystektomien mit 51,1 ± 14 uU/ml beobachtet (Tab. 3-6).
Der Anstieg des Insulins am 1. bzw. 2. postop. Tag war gegenüber dem präoperativen Tag beim A-F-B ($r = 0{,}8260$; $p < 0{,}005$) und bei

Cholezystektomien ($r = 0{,}5630$; $p < 0{,}025$) signifikant (Tab. 7). Die Patienten mit Herniotomien und Strumektomien zeigten bei großen individuellen Unterschieden keinen signifikanten Anstieg ($r = 0{,}3395$ bzw. $r = 0{,}1238$) (Tab. 7).
Nach Erreichen des Maximums fielen die Insulinwerte dem postoperativen Verlauf entsprechend und abhängig vom Ausmaß der Operation und der Hyperglykämie unterschiedlich schnell ab.

A - F - B

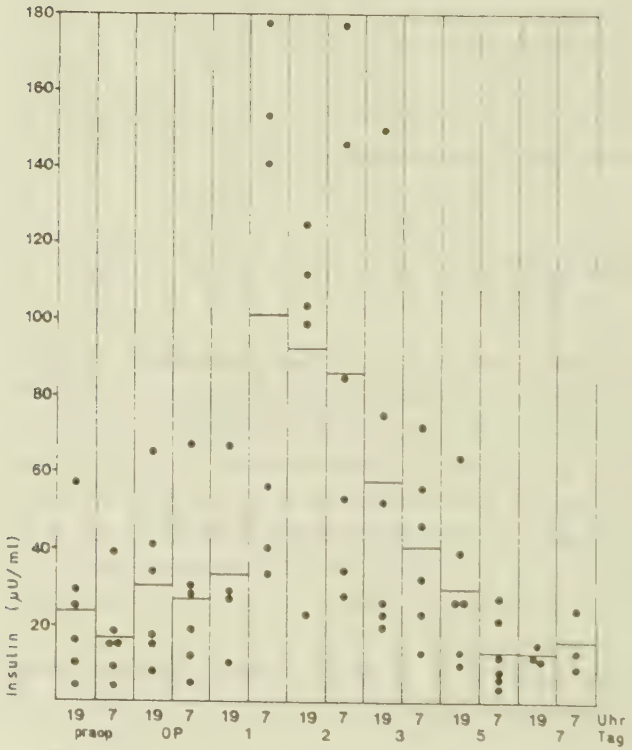

Abb. 5: Serum-Insulin-Spiegel präoperativ, am Op.-Tag und postoperativ beim A-F-B ($n = 6$)

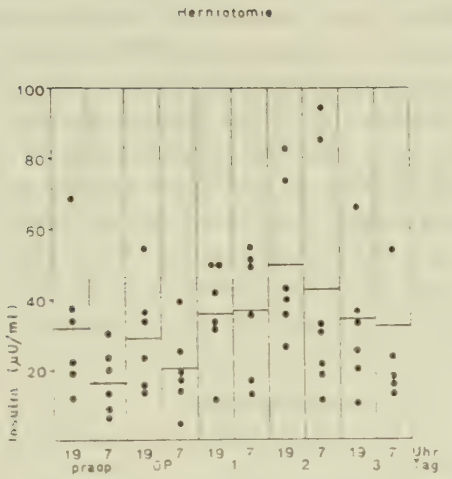

Abb. 6: Serum-Insulin-Spiegel präoperativ, am Op.-Tag und postoperativ bei Herniotomien (n = 6)

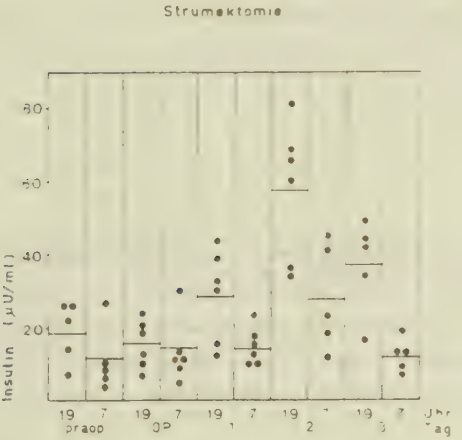

Abb. 7: Serum-Insulin-Spiegel präoperativ, am Op.-Tag und postoperativ bei Strumektomien (n = 6)

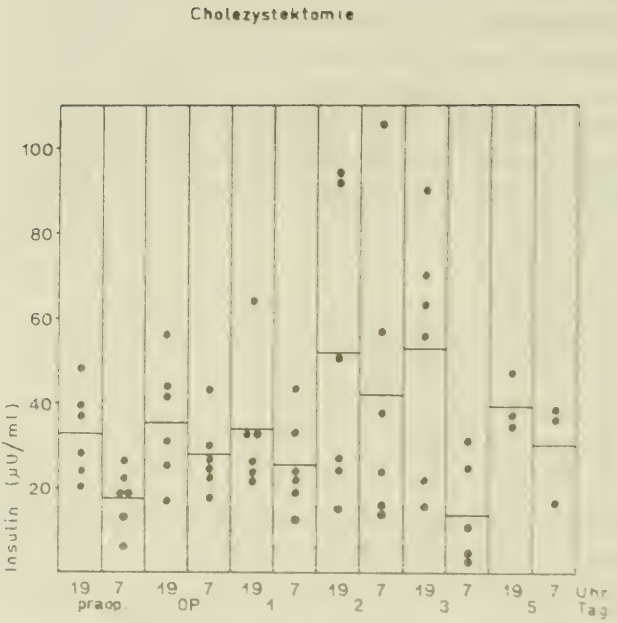

Abb. 8: Serum-Insulin-Spiegel präoperativ, am Op.-Tag und postoperativ bei Cholezystektomien (n = 6)

4.3 C-Peptid im Serum

Die Serumspiegel des C-Peptids entsprachen denen des Insulins. Beide Peptide korrelierten im Serum eng miteinander ($r = 0{,}85$; $p < 0{,}005$). Unterschiede, die durch die bekannte unterschiedliche Halbwertszeit hätten auftreten können, waren bei den mit 12 Std. weit auseinanderliegenden punktuellen Beobachtungen nicht nachweisbar.

Die Abbildungen 9 bis 12 zeigen das Verhalten des CPS präoperativ, am Op.-Tag und in den postoperativen Tagen. Maximale CPS-Werte wurden am 2. postop. Tag beim A-F-B mit 12 ± 18,4 ng/ml, bei Herniotomien mit 5,6 ± 2,9 ng/ml, bei Cholezystektomien mit 3,3 ± 1,4 ng/ml und bei Strumektomien mit 4,5 ± 1,2 ng/ml gefunden (Tab. 5-6).
Der Anstieg des CPS am 2. postop. Tag war gegenüber dem präop. Tag bei allen untersuchten Kollektiven signifikant (beim A-F-B: $r = 0{,}7006$, $p < 0{,}01$; bei Cholezystektomien: $r = 0{,}8038$, $p < 0{,}0025$; bei Herniotomien: $r = 0{,}8099$, $p < 0{,}0025$; bei Strumektomien: $r = 0{,}6845$, $p < 0{,}05$) (Tab. 7).

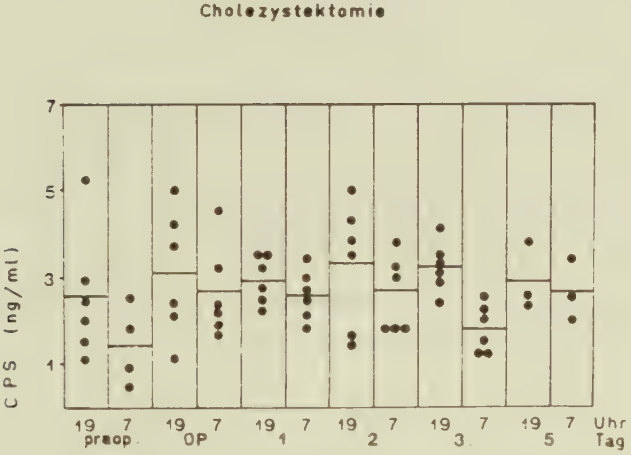

Abb. 9: Verhalten von CPS präoperativ, am Op.-Tag und postoperativ bei Cholezystektomien (n = 6)

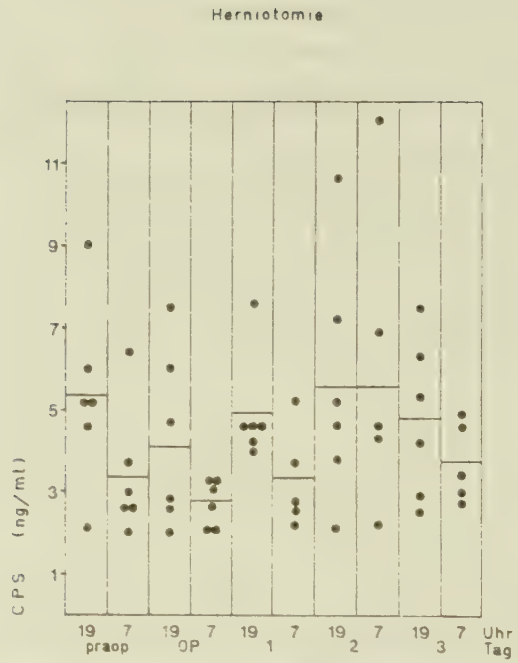

Abb. 10: Verhalten von CPS präoperativ, am Op.-Tag und postoperativ bei Herniotomien (n = 6)

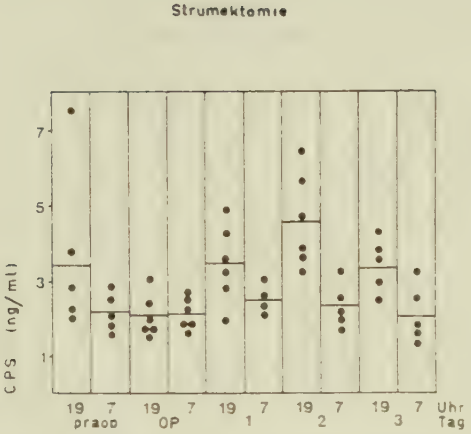

Abb. 11: Verhalten von CPS präoperativ, am Op.-Tag und postoperativ bei Strumektomien (n = 6)

A - F - B

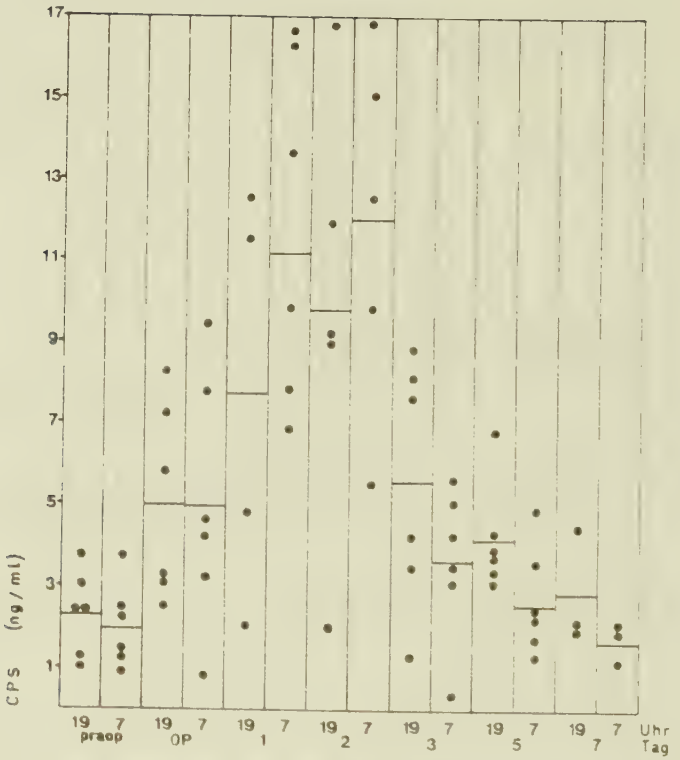

Abb. 12: Verhalten von CPS präoperativ, am Op.-Tag und postoperativ beim A-F-B (n = 6)

4.4 C-Peptid im Urin

Auffällig ist, daß beim A-F-B das C-Peptid im Serum (Abb. 12) im Gegensatz zum Insulin (Abb. 5) bereits nach sechs Stunden anzusteigen beginnt. Dies zeigt sich noch deutlicher beim C-Peptid im Urin.

Auch hier beginnt, wie auf den Abbildungen 13 bis 16 zu sehen ist, der Anstieg bereits am Op.-Tag. Er erreicht nach 35-42 Stunden postoperativ sein Maximum und weist eine, abhängig von der Art der Operation, unterschiedlich lange Persistenz hoher CPU-Ausscheidungen auf.

Die maximalen CPU-Werte lagen beim A-F-B um $340 \times 10^3 \pm 290 \times 10^3$ ng/12 h, bei Cholezystektomien um $90 \times 10^3 \pm 80 \times 10^3$ ng/12 h, bei Herniotomien um $48 \times 10^3 \pm 38 \times 10^3$ ng/12 h und bei Strumektomien um $33 \times 10^3 \pm 23 \times 10^3$ ng/12 h (Tab. 3-6).

Der Anstieg des CPU am 1. postop. Tag war gegenüber dem präoperativen Tag beim A-F-B ($r = 0{,}5976$, $p < 0{,}05$), bei Cholezystektomien ($r = 0{,}8771$, $p < 0{,}01$) und bei Strumektomien ($r = 0{,}9220$, $p < 0{,}0025$) signifikant (Tab. 7).

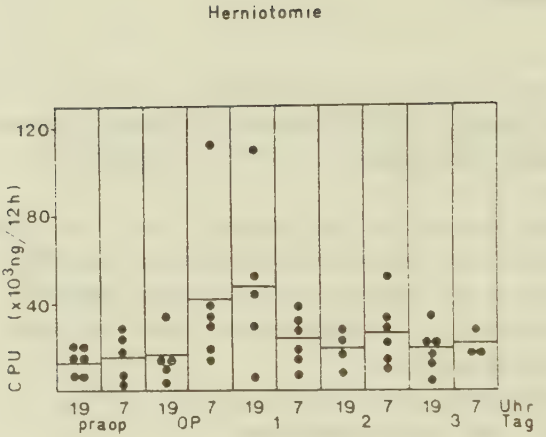

Abb. 13: Verhalten von CPU präoperativ, am Op.-Tag und postoperativ bei Herniotomien (n = 6)

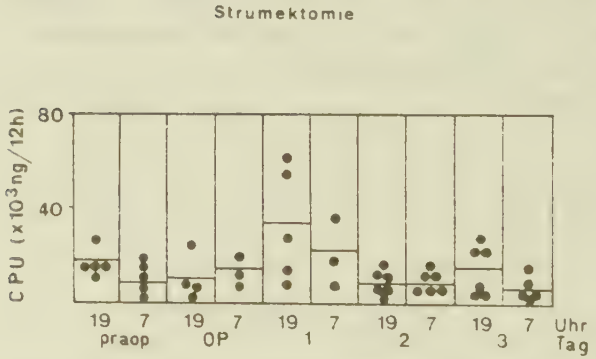

Abb. 14: Verhalten von CPU präoperativ, am Op.-Tag und postoperativ bei Strumektomien (n = 6)

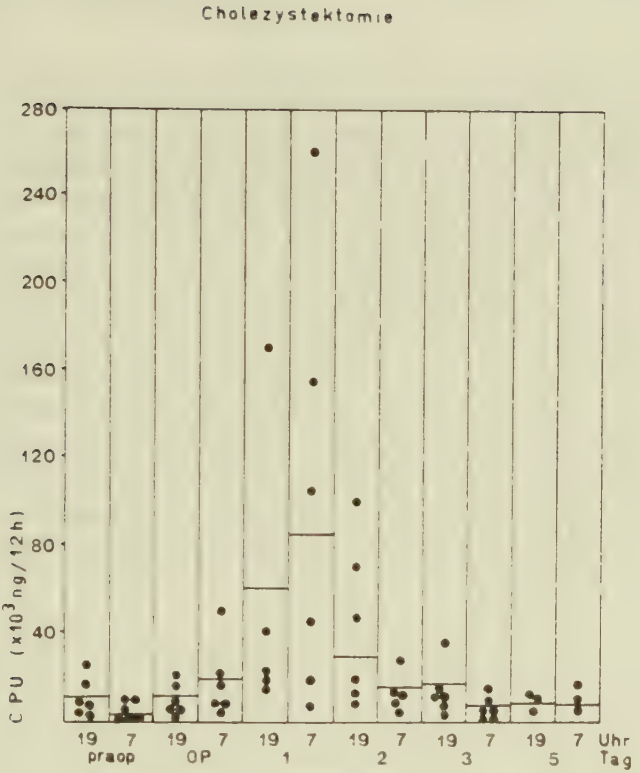

Abb. 15: Verhalten von CPU präoperativ, am Op.-Tag und postoperativ bei Cholezystektomien (n = 6)

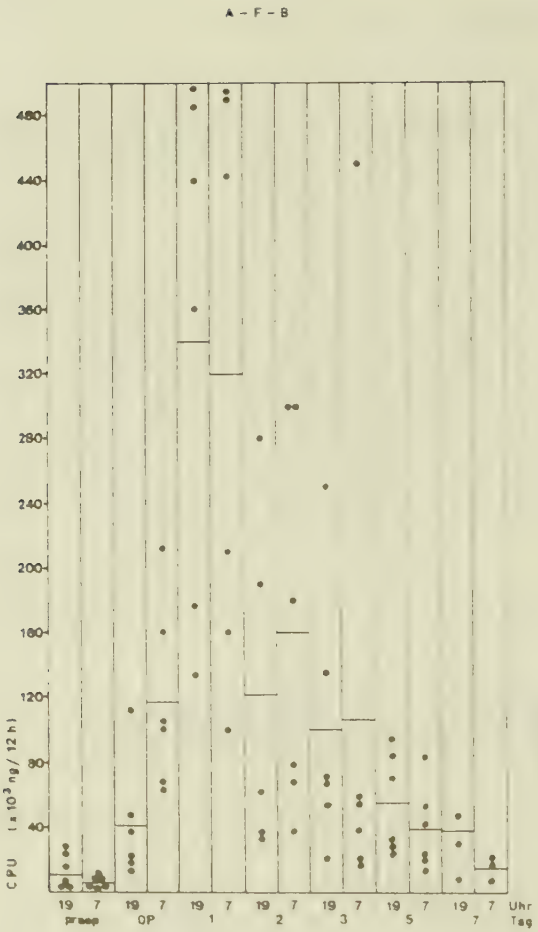

Abb. 16: Verhalten von CPU präoperativ, am Op.-Tag und postoperativ beim A-F-B (n = 6)

4.5 Glukagon im Plasma

Die basalen Glukagonspiegel lagen bei allen untersuchten Kollektiven präoperativ im Normbereich (Abb. 17-20). Eine Steigerung der Glukagonkonzentration in Abhängigkeit vom Schweregrad der Operation ist ebenso wie bei allen untersuchten Parametern festzustellen. Höchste Glukagonwerte wurden am Op.-Tag bzw. am 1. postop. Tag beim A-F-B mit 296 $\pm$ 149 pg/ml, bei Cholezystektomien mit 153 $\pm$ 51,5 pg/ml, bei Herniotomien mit 88,3 $\pm$ 26,4 pg/ml und bei Strumektomien mit 77,0 $\pm$ 34,7 pg/ml beobachtet (Tab. 3-6).
Der Anstieg des IRG am Op.-Tag und am 1. postop. Tag war gegenüber dem präoperativen Tag bei Strumektomien ($r = 0,8997$; $p < 0,0005$) und bei Cholezystektomien ($r = 0,6646$; $p < 0,05$) signifikant. Auch beim A-F-B und bei Herniotomien wurde ein wenn auch nicht signifikanter Anstieg gesehen (Tab. 7).

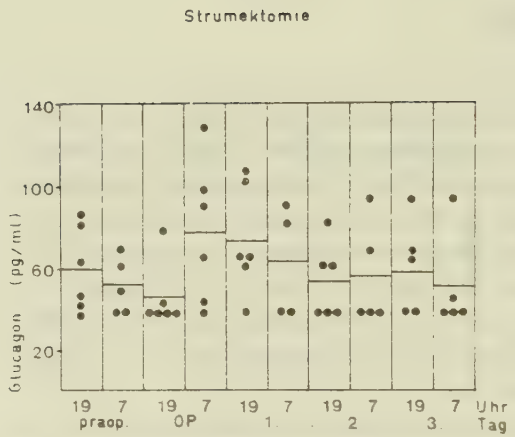

Abb. 17: Glukagonspiegel präoperativ, am Op.-Tag und postoperativ bei Strumektomien (n = 6)

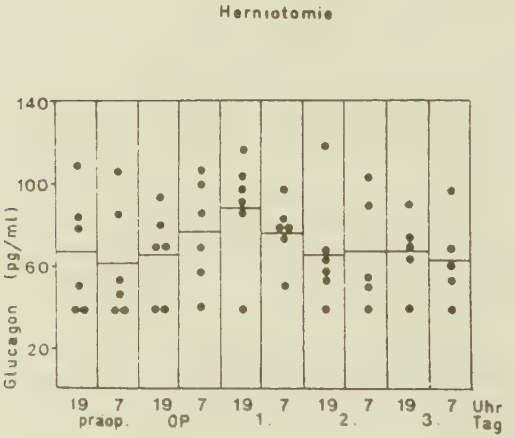

Abb. 18: Glukagonspiegel präoperativ, am Op.-Tag und postoperativ bei Herniotomien (n = 6)

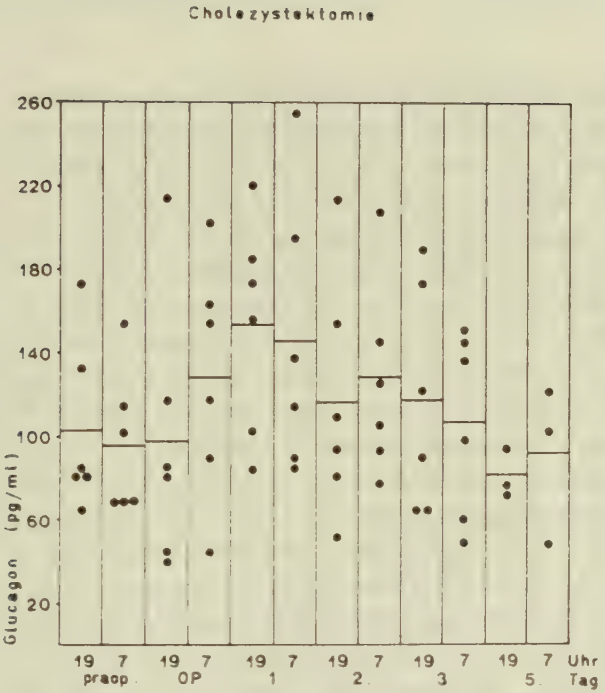

Abb. 19: Glukagonspiegel präoperativ, am Op.-Tag und postoperativ bei Cholezystektomien (n = 6)

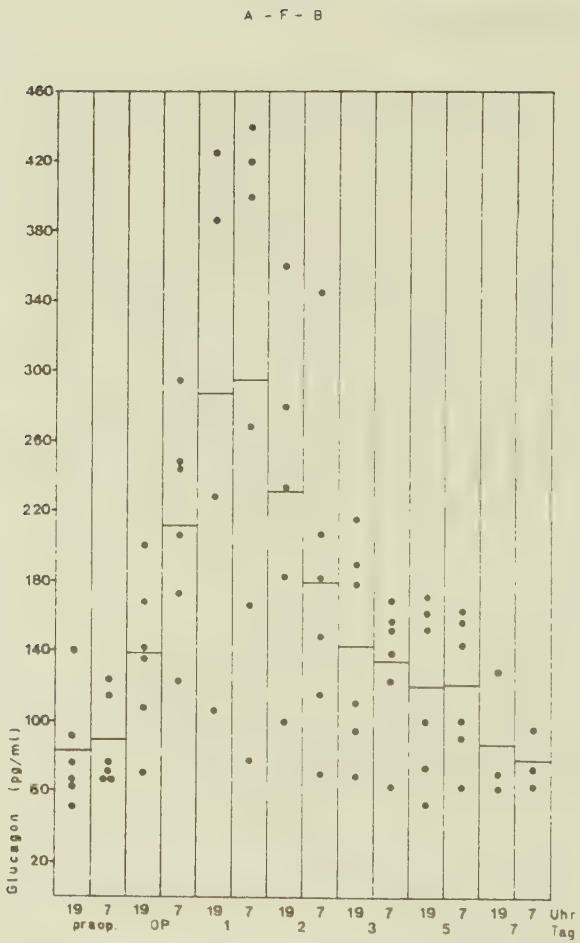

Abb. 20: Glukagonspiegel präoperativ, am Op.-Tag und postoperativ beim A-F-B (n = 6)

4.6 Insulin im Urin

Der Anstieg der Insulinkonzentration im Urin begann ebenfalls bereits am Op.-Tag und erreichte am 1. postop. Tag sein Maximum (Abb. 21-24). So erzielte das Insulin im Urin beim A-F-B mit 274 x 10^3 ± 306 x 10^3 uU/12 h den höchsten Wert, während die Patienten mit Strumektomien auf den Operationsstreß mit dem geringsten Insulinanstieg im Urin von 5,2 x 10^3 ± 5,3 x 10^3 uU/12 h reagierten. Herniotomien und Cholezystektomien erreichten Werte von 9,5 x 10^3 ± 15,3 x 10^3 uU/12 h bzw. 47,3 x 10^3 ± 67,2 x 10^3 uU/12 h (Tab. 3-6).
Der Anstieg der sehr stark schwankenden basalen Insulinwerte im Harn war gegenüber den Maximalwerten am 1. postop. Tag beim A-F-B ($r = 0,5512$; $p < 0,05$) und bei Cholezystektomien ($r = 0,7677$; $p < 0,05$) signifikant. Strumektomien und Herniotomien zeigten keine Signifikanz (Tab. 7).
Die IRI-U-Spiegel entsprachen beim A-F-B und bei den Strumektomien denen des C-Peptids im Urin. Beide Peptide korrelierten in diesen Kollektiven eng miteinander (A-F-B: $r = 0,7738$; $p < 0,0005$; Strumektomien: $r = 0,2817$; $p < 0,05$). Bei den Cholezystektomien und Herniotomien zeigte sich keine Korrelation zwischen IRI-U und CPU ($r = 0,0846$ bzw. $r = 0,1163$).

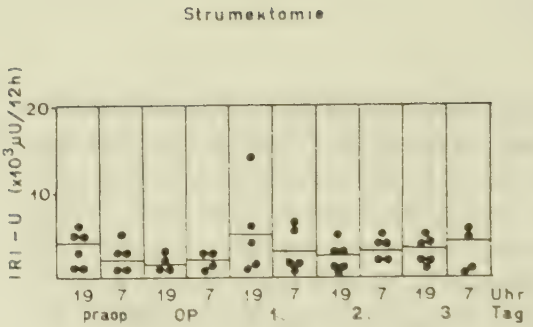

Abb. 21: Verhalten von IRI-U präoperativ, am Op.-Tag und postoperativ bei Strumektomien (n = 6)

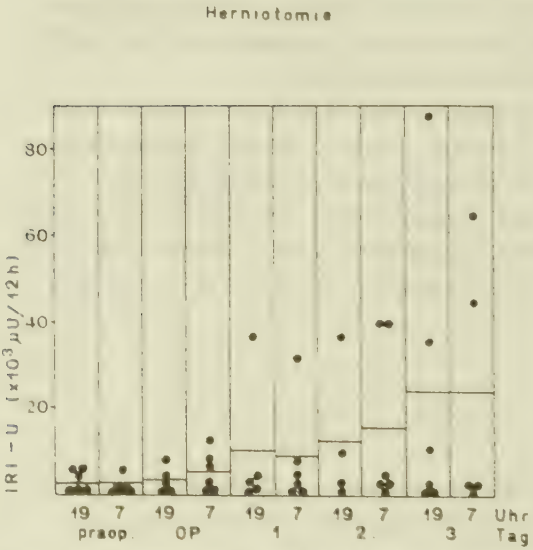

Abb. 22: Verhalten von IRI-U präoperativ, am Op.-Tag und postoperativ bei Herniotomien (n = 6)

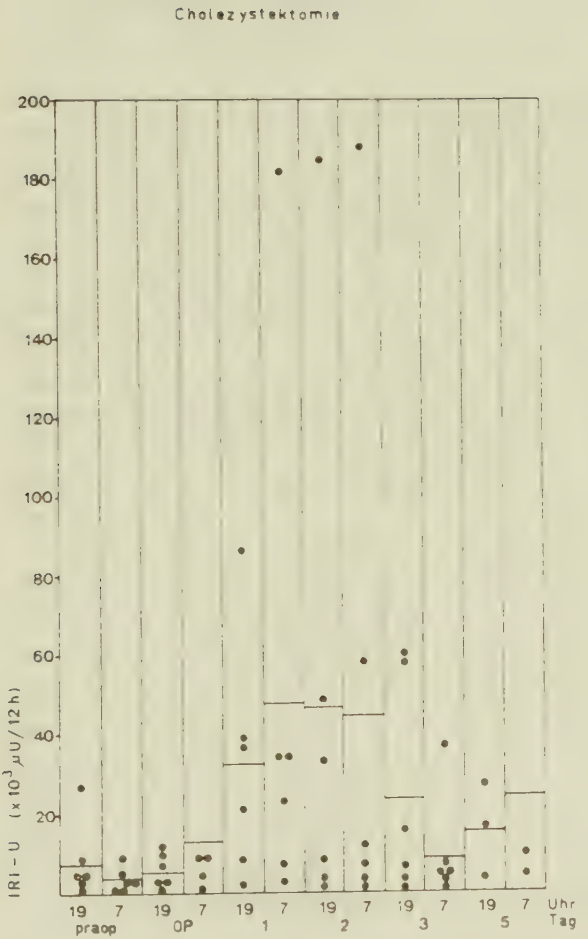

Abb. 23: Verhalten von IRI-U präoperativ, am Op.-Tag und postoperativ bei Cholezystektomien (n = 6)

A - F - B

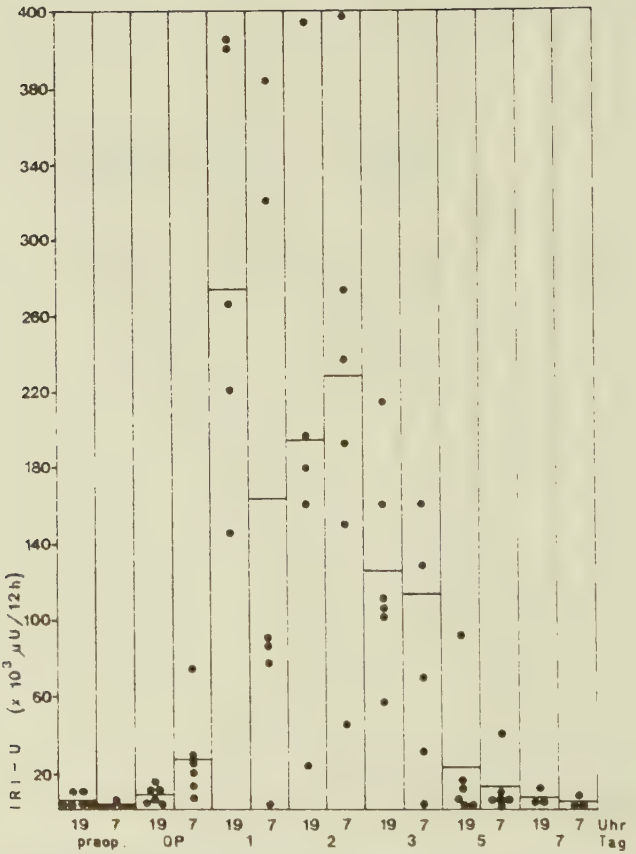

Abb. 24: Verhalten von IRI-U präoperativ, am Op.-Tag und postoperativ beim A-F-B (n = 6)

5. DISKUSSION DER ERGEBNISSE

Die "Alarmreaktion am Op.-Tag" und der "Widerstand des Organismus" gegen den Operationsstreß (Adaptationssyndrom nach SELYE 1951) verursachen eine mit Hyperglykämie und Glukosurie einhergehende Stoffwechsellage. SELYE (1951) machte für die Phase der Abwehrreaktion des menschlichen Organismus auf den Streß die Glukokortikoide verantwortlich. Später stellten ROSS (1966) und ANDERSON (1966) fest, daß das Wachstumshormon ebenso wie das ACTH im Streß vermehrt ist. Es sind demnach die sogenannten diabetogenen oder antiinsulinären Hormone, die ausnahmslos in erhöhter Konzentration in Streßsituationen nachweisbar sind (SCHULTIS 1971). Sie alle haben die Eigenschaft, die Lipolyse und den Grundumsatz zu steigern und die Glykogendepots zu mobilisieren.

Die nach Operationen regelmäßig zu beobachtende "diabetische Stoffwechsellage" (SCHULTIS 1970) zeigt sich in erhöhtem Blutzuckerspiegel und in einem langsamen Abfall der Blutglukosewerte. Dies ist am deutlichsten bei der am stärksten belastenden Operation, dem A-P-B, zu sehen (Abb.3). Dieser "transitorische Paradiabetes" (LARCAN 1966) setzt unmittelbar nach der Operation ein und hält, je nach Schwere der Operation, 3-7 Tage an.

BÜNTE (1969) führt die Steigerung der Zuckerneubildung am Op.-Tag auf eine vermehrte Produktion von Katecholaminen und Glukokortikoiden zurück. GESER et al. (1971) haben in dieser Phase einen erhöhten Spiegel an Wachstumshormon (STH) gemessen, der bis zum 1. postop. Tag anhält. Das Wachstumshormon hemmt durch seine lipolytische Wirkung die periphere Glukoseutilisation und wirkt so als Antagonist zum Insulin (GESER et al. 1971).

GÖSCHKE und Mitarbeiter (1978) konnten ebenfalls nachweisen, daß Cortisol und STH während der Operation signifikant anstiegen. Es sind somit die katabol wirkenden, antiinsulinären Hormone (ACTH, STH, Katecholamine, Glukokorticoide), die im Operationsstreß eine vermehrte Glykogenolyse und Glukoneogenese und eine gesteigerte Freisetzung von freien Fettsäuren (FFS) bewirken. Sie sorgen auf diese Weise für einen gestörten Glukosestoffwechsel, der nach Operationen regelmäßig zu beobachten ist.

Bei unseren Untersuchungen bleibt der Anstieg des Insulins in der frühen postoperativen Phase aus (Abb.5-8). Es fällt jedoch auf, daß dieser Zustand nur 30-42 Stunden anhält. Danach steigt das Insulin an und erreicht teils am 1. postop. Tag beim A-F-B und teils am 2. postop. Tag bei Herniotomien, Strumektomien und Cholezystektomien sein Maximum. Die Serum-Spiegel des CPS korrelieren dabei eng mit denen des Insulins ($r = 0,5236$; $p < 0,005$) und erreichen ihr Maximum am 2. postop. Tag (Abb.9-12). Trotz der signifikanten Anstiege des Insulins beim A-F-B ($r = 0,8260$) und bei den Cholezystektomien ($r = 0,5630$) fällt die Blutglukose nicht entsprechend ab (Tab.7). In der postoperativen Phase dürften somit andere Mechanismen für die fortgesetzte Hyperglykämie verantwortlich sein.
Die Hyperglykämie in der postoperativen Phase bei hohen Insulinwerten weist auf eine periphere Insulinresistenz und auf eine gesteigerte Glukoneogenese hin. Diese Insulinresistenz ist nicht durch Insulinantikörper, sondern durch hormonale (besonders durch Katecholamine, Kortikoide, STH, Glukagon) und metabolische (FFS, Ketokörper, Azidose) insulinantagonistische Einflüsse bedingt. Besonders auffällig ist, daß bei der am stärksten belastenden Operation, dem A-F-B, die Dauer der niedriggemessenen Insulin-

werte nicht länger, sondern kürzer ist, obwohl die Zunahme der postoperativen Hyperglykämie andauert. Beim Operationsstreß tritt nicht nur eine Erhöhung der Glukose-Konzentration im Blut, sondern auch gleichzeitig eine Verminderung der Fähigkeit zur Glukoseverwertung auf (SCHULTIS 1971). Hierin ist eine weitere Ursache für den Anstieg der Glukose-Konzentration zu sehen. Ein Insulinmangel ist nicht die Ursache für eine Glukoseverwertungsstörung, da bei allen untersuchten Kollektiven angemessene Insulinspiegel angeboten werden (Abb. 5-8). Eine Störung der Sekretionskapazität des Pankreas liegt ebenfalls nicht vor, da, wie wir sehen, am 1. bzw. 2. postop. Tag in allen untersuchten Gruppen vermehrt Insulin freigesetzt werden kann (Abb. 5-8).
GESER und SCHULTIS (1970) beobachteten, daß bei chirurgischen Eingriffen auf den Reiz einer exogenen Glukosegabe vermehrt Insulin ausgeschüttet wird. Nach ihrer Meinung besteht während der Operation eine "Unterempfindlichkeit" des Organismus gegenüber Insulin.

Die basalen Glukagonspiegel lagen bei allen untersuchten Kollektiven präoperativ im Normbereich und erreichten ihr Maximum am Op.-Tag bzw. am 1. postop. Tag. Die erhöhten Glukagonwerte führen zu einer Steigerung der Glukoneogenese und Glykogenolyse. Dadurch wird genügend Substrat in der operativen und postoperativen Phase zur Verfügung gestellt und die durch die verminderte Insulinempfindlichkeit bedingte reduzierte Aufnahme von Glukose in der Peripherie zum Teil ausgeglichen.
Der ausbleibende Anstieg von Insulin in der frühen postoperativen Phase führt zu einem relativen Überwiegen des Glukagons und damit zur Abnahme des Insulin-Glukagon-Quotienten, was die Hyperglykämie fördert (Tab.3-6).

UNGER et al. (1974) und PARILLA et al. (1974) stellten fest, daß die Glykogenolyse und die Glukoneogenese der Leber durch den Insulin-Glukagon-Quotienten bestimmt werden und nicht durch die absoluten Konzentrationen der beiden Hormone. Für die vermehrte Freisetzung von Glukagon aus den A-Zellen des Pankreas am Op.-Tag bzw. am 1. postop. Tag scheinen die vermehrte Sekretion von Katecholaminen und Glukokortikoiden sowie der erhöhte Sympathikotonus im Operationsstreß verantwortlich zu sein. Untersuchungen von MARLISS, GERICH und MARCO (1973) zeigen, daß nervale Stimulation des Pankreas (MARLISS et al. 1973), Epinephrin -Infusionen (GERICH et al. 1973) und Glukokortikoid-Behandlung (MARCO et al. 1973) die Sekretion von Glukagon aus den A-Zellen des Pankreas stimulieren.
Die Freisetzung des Glukagons als Hormon des Energiemangels bzw. der Energiemobilisierung scheint somit nicht gestört.

Die Serumspiegel des CPS entsprachen in allen untersuchten Kollektiven denen des Insulins ($r = 0{,}5236$; $p < 0{,}005$). Das C-Peptid wird zusammen mit dem Insulin in den B-Zellen des Pankreas gespeichert und später sezerniert (RUBINSTEIN 1969 b, BLOCK 1972). RUBINSTEIN et al. (1977) konnten nachweisen, daß Insulin und C-Peptid, das selbst keine biologische Aktivität aufweist, in äquimolaren Konzentrationen durch die Langerhansschen Inseln ausgeschieden werden. In der Portalvene fanden HORWITZ et al. (1975) für beide Peptide fast äquimolare Konzentrationen. KATZ und RUBINSTEIN (1973) konnten an Rattenversuchen zeigen, daß das Insulin hauptsächlich in der Leber und das C-Peptid vorwiegend in der Niere (RUBINSTEIN et al. 1972) metabolisiert wird und von der Leber unberührt bleibt.
Im peripheren Blut ist die molare Konzentration des CPS wesentlich

größer als die des Insulins (BLOCK et al. 1972). Diese Diskrepanz rührt offensichtlich daher, daß das C-Peptid erheblich langsamer als das Insulin metabolisiert wird (RUBINSTEIN et al. 1977). HORWITZ et al. (1973) errechneten für das C-Peptid eine Halbwertszeit im Blut von 11,1 Minuten und für das Insulin eine HWZ von 4,8 Minuten.
Unsere Untersuchungen, bei denen die einzelnen Meßpunkte 12 Stunden weit auseinander lagen, erlauben keine erneute Bestimmung der HWZ der beiden Peptide im Blut.
Der fehlende Anstieg des CPS am Op.-Tag bzw. am 1. postop. Tag ist als ein weiterer Anhaltspunkt für eine katecholaminbedingte Suppression der B-Zell-Funktion anzusehen. Mit Beginn des CPS-Anstiegs am 2. postop. Tag kehrt sich die katabole Stoffwechsellage im Postaggressionssyndrom mit Hyperglykämie, Azeturie und negativer Stickstoffbilanz um und geht in eine anabole Phase über, die durch Eiweißsynthese, Glykogenspeicherung und gesteigerten Kohlehydratumsatz gekennzeichnet ist (BÜNTE 1969).

KANEKO et al. (1975) konnten nachweisen, daß die Konzentration von C-Peptid im Urin (CPU) höher als in anderen Körperflüssigkeiten ist (Plasma, Liquor cerebrospinalis, Ascites) und mit der Stimulation der Insulinsekretion ansteigt. Zudem beobachteten sie eine enge Beziehung zwischen C-Peptid im Serum und Urin bei gesunden und diabetischen Patienten vor und nach Gabe von oraler Glukose und i.v.-Tolbutamid.
GRÜNEKLEE und HEDTMANN (1977) untersuchten die Ausscheidung von CPU und CPS bei Stoffwechselgesunden und insulinpflichtigen Diabetikern und kamen zum gleichen Ergebnis.
Bei unseren Untersuchungen fällt jedoch auf, daß beim A-F-B das C-Peptid im Serum im Gegensatz zum Insulin nach 6 Stunden anzusteigen beginnt. Dies zeigt sich noch deutlicher beim

C-Peptid im Urin, das bereits nach 35-42 Stunden postoperativ sein Maximum erreicht.
Die Interpretation des Befundes, daß die C-Peptid-Ausscheidung im Operationsstreß früher auftritt als die erhöhten Serum-CP- und Insulinspiegel ist besonders schwierig. Denkbar wäre, daß unter dem Einfluß der Operation bzw. der Narkose die Ausscheidung von Peptiden mit niedrigem Molekulargewicht kurzfristig gesteigert, oder deren Rückresorption gehemmt ist. In diesem Falle wäre jedoch zu erwarten, daß bei großen Traumen und langer Narkosedauer, wie beim A-F-B, der Effekt länger und nicht kürzer anhielte. Die zweite Möglichkeit besteht darin, daß sich das Verhältnis von freigesetztem Insulin zum Proinsulin verschiebt und daß damit weniger Insulin gemessen wird, ohne daß gleichzeitig weniger C-Peptid gemessen werden muß. Das Proinsulin wird in den Nieren zu Insulin und CPU gespalten, wobei das Insulin degradiert wird oder im Harn erscheint. Ferner ist in diesem Zusammenhang zu berücksichtigen, daß die RIA-Methode zur CP-Bestimmung mehr Proinsulin mitmißt als die RIA-Technik zur IRI-Bestimmung und somit relativ höhere Werte für C-Peptid gemessen werden. Über eine Ausscheidung von Proinsulin im Harn ist nichts bekannt. Auch unsere Untersuchungen erlauben hier keine Klärung dieser Frage.
Unter der Voraussetzung jedoch, daß das in der Peripherie und in der Niere freigesetzte Proinsulin zu C-Peptid und Insulin gespalten wird, dürfte dann das C-Peptid voll im Urin erscheinen. Doch sowohl C-Peptid als auch Proinsulin sind Ausdruck einer gesteigerten B-Zell-Aktivität und sind im Sinne unserer Fragestellung von einander entsprechender Aussagekraft.

Die Messung des C-Peptids im Harn mit der ausgeprägten Steigerung der Ausscheidung am Op.-Tag bzw. am 1. postop. Tag beweist die

große Funktionsreserve der B-Zellen. Besonders die Beobachtung, daß die C-Peptid-Freisetzung je nach Grad des Operationsstreß abgestuft ist und ein Erreichen einer Grenze der Kapazität nicht erkennbar ist, ist ein weiterer Beweis dafür, daß angemessene Insulinspiegel angeboten werden.
Der frühe Anstieg des C-Peptids im Blut und Urin spricht gegen eine echte B-Zell-Suppression, wohl aber für eine unterschiedliche Insulin-Degradation oder eine Verschiebung der Verhältnisse vom "reifen" Insulin zu seinem Vorläufer, dem Proinsulin.

Obwohl der Insulinnachweis im Urin durchführbar ist, besitzt er jedoch nach der Ansicht von RUBINSTEIN et al. (1969 b) keine große Bedeutung, weil nur ein kleiner Teil vom Gesamtbetrag der Insulinsekretion im Urin erscheint (0,1 %). Die Ausscheidung von C-Peptid im Harn ist wesentlich höher. Es werden ca. 5 % der Gesamtsekretion aus dem Pankreas ausgeschieden.
Die Insulin-Clearance beträgt beim Stoffwechselgesunden, der keine Einschränkung der Nierenfunktion aufweist, 1,1 $\pm$ 0,2 ml/min (HORWITZ 1977).
Die renalen arteriellen und venösen Insulinwerte liegen bei nüchternen Personen um 14,1 bzw. 9,3 uU/ml (CHAMBERLAIN 1967). Das Insulin wird normalerweise durch die Glomeruli filtriert und dann fast vollständig tubulär reabsorbiert und teilweise im proximalen Tubulus zerstört (CHAMBERLAIN 1967). Geringe Schwankungen der Reabsorption und Degradation bewirken schon eine große Varianz der im Harn gemessenen Insulinwerte, sodaß das Insulin im Harn zu den unter normalen Bedingungen gemessenen Blut-Insulinspiegeln schlecht korreliert.
Dennoch untersuchten wir die IRI-Ausscheidung im Harn bei erhöhten Blut-Insulinspiegeln und fanden eine wesentliche Steigerung

der Ausscheidung von Insulin. Das gilt besonders dann, wenn sehr hohe Blut-IRI-Spiegel vorliegen z.B. bei der am stärksten belastenden Operation, dem A-F-B. In diesem Fall zeigt sich eine enge Korrelation zwischen IRI im Serum und Urin ($r = 0,7604$; $p < 0,0005$). Bei Patienten mit geringgradig erhöhten IRI-Werten im Blut, also bei Patienten mit Cholezystektomien, Herniotomien und Strumektomien, war keine Korrelation zwischen IRI im Serum und Harn festzustellen.

Die Permeabilität der Basalmembran richtet sich nach dem Molekulargewicht der auszuscheidenden Substanzen: niedermolekulare Stoffe werden filtriert und hochmolekulare, vor allem Proteine, werden zurückgehalten. Insulin hat ein Molekulargewicht von 6000 und wird teils in inaktivierter Form an ein Globulin gebunden (MERIMEE 1965), teils in aktiver ungebundener Form und teils als Dimer oder Oligomer im Blut transportiert.

In unseren Untersuchungen beginnt der Anstieg der sehr stark schwankenden basalen Insulinwerte im Harn am Op.-Tag und erreicht am 1. postop. Tag sein Maximum. In der anabolen postoperativen Phase sinken die Insulinwerte im Urin an die Meßgrenze ab.

Als Ursache für die massive Ausscheidung von Insulin im Postaggressionssyndrom kommen in Frage:

a. die hohe Konzentration von Insulin im Blut bei den operierten Patienten, sodaß die Niere nicht mehr in der Lage ist, das Insulin im Ultrafiltrat vollständig rückzuresorbieren
b. eine Störung der Rückresorptionsfähigkeit der Niere infolge einer Schädigung bzw. passageren Funktionsbeeinträchtigung der Tubuluszellen
c. eine Steigerung der Permeabilität der Basalmembran des Glomerulums unter Streßbedingungen, sodaß ver-

mehrt freies oder an Protein gebundenes Insulin im Harn erscheint.

Bisher ist nicht geklärt, ob einer dieser Faktoren allein oder kombiniert mit den anderen diese Beobachtungen erklärt.

Bei der Berechnung der Nierenschwelle für Insulin zeigte sich in unseren Untersuchungen, daß bei Werten unter 22 uU/ml kaum Insulin im Harn gemessen werden kann. Der Schluß liegt nahe, daß bis zu dieser Grenze die Ultrafiltration und die Rückresorption der Nieren für Insulin ausgeglichen sind (Abb. 25). Erst bei Werten über 22 uU/ml würde dann die Rückresorptionsfähigkeit der Nieren überschritten, sodaß größere Mengen an Insulin im Harn erscheinen (Abb. 25). Die Ausscheidung wird um so größer, je stärker der Op.-Streß ist, in dem sich der Patient befindet. Die Insulinwerte im Serum und Urin korrelieren mit einem r = 0,8854 (Abb. 25) eng miteinander. Eine entsprechende Beobachtung machten wir beim C-Peptid. Hier lag die Nierenschwelle nach unseren Untersuchungen bei 1,8 ng/ml. Mit steigendem Streß wurde die Rückresorptionsfähigkeit der Nieren wegen des hohen CPS-Angebotes überschritten, sodaß das C-Peptid vermehrt im Harn erschien. Auch hier wurde unter Streßbedingungen eine enge Korrelation (r = 0,7629) zwischen CPU und CPS gefunden (Abb. 26).

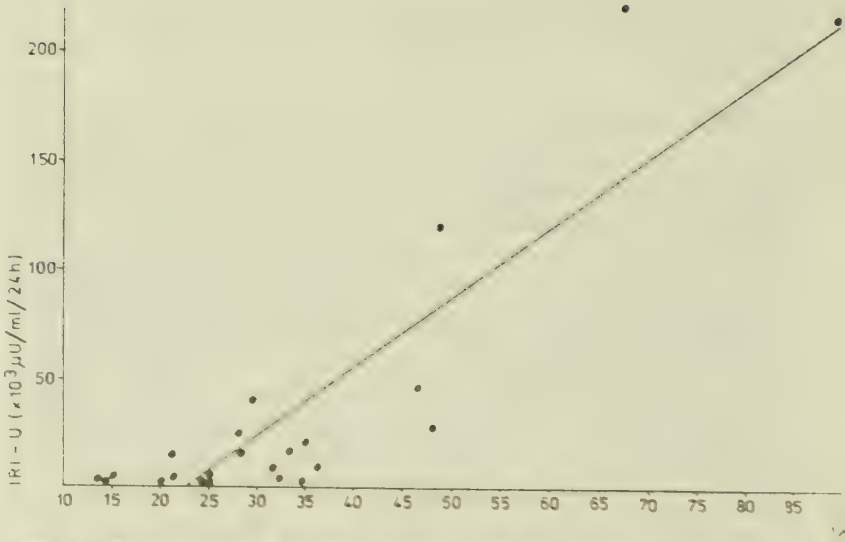

Abb. 25: Regression zwischen Insulin im Urin (IRI-U) und Insulin im Blut (IRI). Die Gerade schneidet die Abszisse bei 22 uU/ml; $y = -70{,}41 + 3{,}14\ x$; $r = 0{,}8854$; $p < 0{,}0005$; $n = 23$

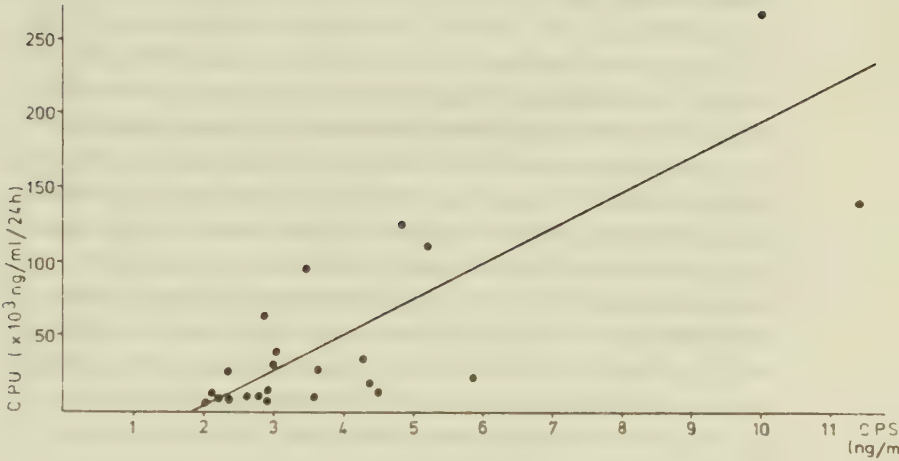

Abb. 26: Regression zwischen C-Peptid im Urin (CPU) und C-Peptid im Serum (CPS). Die Gerade schneidet die Abszisse bei 1,8 ng/ml; $y = -44{,}93 + 25{,}16\ x$; $r = 0{,}7628$; $p < 0{,}05$; $n = 22$

Untersuchungen über den Einfluß der Narkose auf den Blutzuckerspiegel ergaben mit Aether (CULLINGFORD 1966), mit Halothan (HUNTER 1959), mit Methoxyfluran (GOTTLIEB 1964) und mit Thiopentan (DUNDEE 1958) keinen signifikanten Anstieg des Blutzuckers während und nach Operationen.
CLARKE (1968, 1970) sah während der Narkose teilweise Unterschiede im Verhalten des Blutzuckers in Abhängigkeit vom An-

aesthetikum. Diese Unterschiede werden dadurch erklärt, daß Narkotika mit geringerem analgetischen Effekt zu einer Blutzuckererhöhung führen (CLARKE 1968, 1970; ALIEFF 1971). Für den Anstieg des Blutzuckers während der Operation macht CLARKE hauptsächlich den Operationsstreß verantwortlich.

Die parenterale Ernährung findet meist dort Anwendung, wo infolge von Streßsituationen (Operationen) eine perorale Ernährung unmöglich ist und eine katabole Situation vermieden bzw. vermindert werden soll. Da die dem Organismus zur Verfügung stenenden Energiereserven aus Glykogen nur für wenige Stunden den erforderlichen Bedarf decken können, ist im weiteren Verlauf der Streßsituation der Körper auf endogene Energiereserven, vor allem aus den Fettdepots, angewiesen (SCHULTIS 1971). Die freien Fettsäuren (FFS) sind bei Traumata die Hauptenergiequelle für das periphere Gewebe, während die Glukoseutilisation peripher gehemmt wird, um im Gehirn die Glukoseversorgung aufrecht zu halten (EFFENDIC et al. 1974).
Primäres Therapieziel in der operativen und postoperativen Phase ist die Eindämmung des Katabolismus durch Hemmung der Proteolyse, Lipolyse und Verminderung des Aminosäureabbaus. Die Fettmobilisation läßt sich nicht nur durch Insulin, sondern auch durch Insulin unabhängige Steigerung des Kohlehydratstoffwechsels drosseln. Dies ist ein wichtiges Argument für die Anwendung von Nicht-Glukosekohlehydraten.
Die sicherste Maßnahme zur Hemmung der Proteolyse ist die Zufuhr von Insulin und Substraten des Energiestoffwechsels (TOELLER et al. 1978).
Durch die verminderte Insulinwirkung im Postaggressionssyndrom wird nicht nur der Katabolismus ausgelöst, sondern

auch eine Hyperglykämie erzeugt, die im Sinne eines Regelkreises ihrerseits als nützlicher Anpassungsmechanismus zur Bereitstellung von Energie und zur partiellen Bremsung des Katabolismus erscheint (TOELLER et al. 1978). Ausgehend von diesen Erkenntnissen ist abgeleitet worden, Stoffwechselgesunden im Postaggressionssyndrom Glukose und im Bedarfsfall Insulin zuzuführen.

Unserer Ansicht nach erscheinen diese gelegentlich empfohlenen Insulingaben zur Reduktion des Katabolismus im Postaggressionssyndrom allenfalls unter extremen Streßbedingungen sinnvoll, da, wie sich in unseren Untersuchungen zeigt, bei allen nicht-diabetischen Kollektiven, sogar beim A-F-B, große Insulinmengen angeboten werden.

Ferner ist zu beachten, daß sich sofort nach dem Absetzen der parenteralen Ernährung wieder ein alimentär bedingter Tag-Nacht-Rhythmus der Blutglukose einstellt. Es bleibt also eine bedarfsgerechte, den aktuellen metabolischen Bedingungen angepaßte Insulin-Freisetzung erhalten.

6. ZUSAMMENFASSUNG

Der in seinem Kohlehydrat-Stoffwechsel gesunde Frischoperierte neigt zu Hyperglykämie, herabgesetzter Glukoseutilisation und Insulin-Unterempfindlichkeit (BÜNTE 1969). Der Anstieg von Blutzucker und Glukagon in der postoperativen Phase ist Ausdruck einer gesteigerten Substratmobilisation. Die Blutglukose ist beim Nichtdiabetiker der am wenigsten deutliche Parameter der Veränderungen im Kohlehydrat-Stoffwechsel. Das Glukagon reagiert adaptativ und ist das Hormon der Substratbereitstellung. Das Insulin im Blut steigt verzögert an. Der frühere Anstieg des C-Peptids im Blut und im Harn spricht gegen eine echte B-Zellen-Suppression.

Die Messung von C-Peptid im Urin mit der ausgeprägten Steigerung der Ausscheidung am Op.-Tag bzw. am ersten postoperativen Tag beweist die große Funktionsreserve der B-Zellen. Die Bestimmung des C-Peptids im Harn erlaubt Rückschlüsse auf das Ausmaß der B-Zellaktivität in der Postaggressionsphase. Die Messung des CPU im präoperativen und postoperativen Verlauf ist geeignet, auf einfache Weise über die B-Zellantwort auf den Operationsstreß und die Sekretionsreserve zu informieren.

In den Ausnahmefällen stark gesteigerter Insulinspiegel im Blut wird auch Insulin vermehrt in den Harn ausgeschieden und ist dann zu den Serum-Insulinspiegeln korrelativ.

7. TABELLARISCHER ANHANG

Tabelle 1

Klinische Daten der untersuchten Patienten

Pat.-zahl	Alter (Jahre)	Gewicht (kg) $\bar{x} \pm SD$	Größe (cm) $\bar{x} \pm SD$	Broca-Index (%)	Geschl.	Operation
6	21-61	62,3 ± 6,43	168 ± 7,12	108,65	weibl.	Strumektomie
6	39-68	77,0 ± 11,8	175 ± 7,66	113,31	männl.	Cholezyst-ektomie
6	40-58	72,1 ± 7,75	169 ± 6,08	117,72	männl.	Herniotomie
6	38-71	64,3 ± 3,77	166 ± 7,23	108,25	männl.	A-F-B

relatives Körpergewicht, berechnet nach Broca (Broca-Index)

Körperlänge in cm - 100 = Sollgewicht in kg

Broca-Soll x 0,85 = Sollgewicht der Frauen

Broca-Soll x 0,90 = Sollgewicht der Männer

Tabelle 2

Parenterale und orale Ernährung im Beobachtungszeitraum bei Strumektomien (S), Herniotomien (H), Cholezystektomien (Ch) und A-F-B: Angaben in kcal/24 Std., Glukose (G), Fruktose (F), Xylit (X) und Aminosäuren (AS); * zuzüglich maximal 2000 kcal/24 Std. Mischkost

Op.-Art	Tag	Pat. A	B	C	D	E	F
S	präop.			2000 - 2500			Mischkost
	OP	200 F	300 G	200 G	200 G	200 G	200 G
	1.-3.Tag		postoperativ flüssige Kost 2000 - 2500 (oral)				
H	präop.			2000 - 2500			Mischkost
	OP	200 F	200 F	200 F	200 G	200 F	100 G
	1.-3.Tag		postoperativ 2000 - 2500				Mischkost
Ch	präop.			2000 - 2500			Schonkost
	OP	400 G 500 X 320 AS	200 G 200 F 320 AS 500 X	300 G 320 AS 500 X	400 G 500 X 320 AS	300 G 320 AS 500 X	200 G 200 F 320 AS 500 X
	1. postop. Tag flüssige Kost 1800 - 2000 (oral); 2.-5. postop. Tag 2000						Schonkost
A-F-B	präop.			2000 - 2500			Mischkost
	OP	1000 G 320 AS 500 X	1000 G 320 AS 500 X	1300 G 320 AS 500 X	1200 G 320 AS 500 X	1000 G 320 AS 500 X	1100 G 320 AS 500 X
	1.postop.	1000 G 320 AS 500 X	500 G 320 AS 500 X 100 F	800 G 320 AS 500 X 100 F	600 G 320 AS 500 X 200 F	400 G 320 AS 500 X 100 F	400 G 200 F *
	2.postop.	500 G 320 AS 500 X	100 G 320 AS 500 X	500 G 100 F *	400 G 200 F *	500 G 320 AS 500 X	*
	3.postop.	400 G *	300 G *	*	*	400 G *	*
	nach 3. postop. Tag			2000 - 2500			Mischkost

Tabelle 3

$\bar{x} \pm$ SD-Werte der untersuchten Parameter (IRI, CPS, CPU, IRG, BG, IRI-U, IRI/IRG) beim A-F-B (n = 6)

	präop.	Tag	Op.-Tag		1.postop.-		2.postop.-		3.postop.-		5.postop.-		7.postop.Tag	
	19^{00}	7^{00}	19^{00}	7^{00}	19^{00}	7^{00}	19^{00}	7^{00}	19^{00}	7^{00}	19^{00}	7^{00}	19^{00}	7^{00}
IRI (uU/ml)	23,6 ±19,1	16,6 ±12,1	30,0 ±21,1	26,6 ±21,8	33,0 ±24,1	102 ±115	92,6 ±40,1	85,8 ±116	57,6 ±49,9	40,3 ±21,8	29,6 ±19,8	13,0 ± 9,2	12,3 ± 1,5	15,3 ± 7,7
CPS (ng/ml)	2,3 ± 1,0	1,9 ± 1,0	5,0 ± 2,4	4,9 ± 3,1	7,7 ± 5,1	11,1 ±12,1	9,7 ± 8,4	12,0 ±18,4	5,6 ± 3,0	3,6 ± 1,8	4,1 ± 1,3	2,5 ± 1,5	2,8 ± 1,4	1,7 ± 0,4
CPU ($uUx10^3$/12h)	19,2 ±18,7	5,3 ± 2,2	41,3 ±37,1	180 ±180	340 ±290	330 ±328	122 ±135	160 ±136	101 ±89,8	133 ±126	156 ±139	38,4 ±29,7	38,0 ±36,5	15,1 ±18,4
IRG (pg/ml)	82,8 ±31,4	88,6 ±24,9	138 ±45,0	212 ±63,7	288 ±146	296 ±149	232 ±97,3	179 ±94,1	144 ±58,9	135 ±37,6	120 ±49,5	121 ±40,1	87,7 ±36,1	78,3 ±16,9
BG (mg/dl)	128 ±35,4	120 ±32,7	200 ±52,1	149 ±41,6	156 ± 5,4	169 ±65,6	151 ±26,4	174 ±96,3	139 ±31,7	133 ±43,0	144 ±18,4	114 ±12,9	120 ±24,5	115 ±11,8
IRI-U ($uUx10^3$/12h)	1,7 ±0,47	1,1 ± 0,6	6,9 ± 4,1	25,7 ±24,9	274 ±306	163 ±149	195 ±140	228 ±188	125 ±54,9	113 ±103	20,7 ±34,9	10,1 ±14,6	2,4 ±0,39	1,4 ± 1,4
IRI/IRG	0,30 ±0,30	0,17 ±0,10	0,20 ±0,10	0,20 ±0,25	0,25 ±0,26	0,35 ±0,26	0,40 ±0,27	0,27 ±0,18	0,40 ±0,30	0,30 ±0,09	0,20 ±0,10	0,07 ±0,06	0,15 ±0,06	0,18 ±0,09

Tabelle 4

$\bar{x} \pm$ SD-Werte der untersuchten Parameter (IRI, CPS, CPU, IRG, BG, IRI-U, IRI/IRG) bei Strumektomien (n = 6)

	präop.Tag		Op.-Tag		1.postop.-		2.postop.-		3.postop.Tag	
	19^{00}	7^{00}	19^{00}	7^{00}	19^{00}	7^{00}	19^{00}	7^{00}	19^{00}	7^{00}
IRI (uU/ml)	18,6 ± 7,8	11,2 ± 8,8	15,1 ± 6,3	14,1 ± 8,4	28,6 ±12,8	14,3 ± 4,9	57,6 ±18,8	11,8 ± 4,5	37,0 ±12,9	27,6 ±14,7
CPS (ng/ml)	3,4 ± 2,1	2,1 ± 0,4	2,0 ± 0,5	2,1 ± 0,4	3,4 ± 1,1	2,4 ± 0,4	4,5 ± 1,2	2,3 ± 0,6	3,4 ± 0,7	2,0 ± 0,7
CPU ($uUx10^3$/12h)	17,6 ± 5,4	9,2 ± 4,8	10,3 ± 9,7	14,0 ± 5,5	33,2 ±23,6	20,9 ±10,9	9,1 ± 4,0	9,3 ± 1,9	15,2 ±10,7	7,2 ± 5,9
IRG (pg/ml)	59,3 ±20,5	51,6 ±13,3	46,0 ±15,7	77,0 ±34,7	73,1 ±26,1	62,5 ±27,3	53,5 ±17,6	56,0 ±24,8	58,8 ±22,7	51,4 ±24,0
BG (mg/dl)	99,1 ±26,3	84,0 ±19,3	122 ±20,9	108 ±24,8	91,0 ±21,4	92,5 ±12,3	104 ±20,3	88,0 ± 9,6	94,4 ±21,1	89,4 ±10,3
IRI-U ($uUx10^3$/12h)	3,7 ± 1,6	1,9 ± 1,6	1,4 ± 1,1	1,6 ± 0,6	5,2 ± 5,3	3,0 ± 2,6	2,5 ± 2,1	3,0 ± 1,2	3,6 ± 1,5	4,2 ± 3,9
IRI/IRG	0,40 ±0,23	0,23 ±0,14	0,29 ±0,19	0,25 ±0,12	0,34 ±0,15	0,62 ±0,38	0,82 ±0,60	0,40 ±0,22	0,60 ±0,35	0,37 ±0,12

Tabelle 5

$\bar{x} \pm$ SD-Werte der untersuchten Parameter (IRI, CPS, CPU, IRG, BG, IRI-U, IRI/IRG) bei Herniotomien (n = 6)

	präop.Tag		Op.-Tag		1.postop.-		2.postop.-		3.postop.Tag	
	19^{00}	7^{00}	19^{00}	7^{00}	19^{00}	7^{00}	19^{00}	7^{00}	19^{00}	7^{00}
IRI (uU/ml)	32,1 ±20,3	16,6 ± 9,3	29,3 ±29,3	20,3 ±11,3	36,1 ±14,7	36,6 ±18,2	53,0 ±22,4	43,3 ±39,8	31,8 ±19,2	24,8 ±16,6
CPS (ng/ml)	5,3 ± 2,2	3,3 ± 1,6	4,1 ± 2,2	2,8 ± 0,4	4,9 ± 1,3	3,3 ± 1,0	5,6 ± 2,9	5,6 ± 3,5	4,7 ± 1,9	3,7 ± 0,9
CPU ($uUx10^3$/12h)	12,3 ± 5,1	14,9 ± 9,8	15,6 ±11,3	42,0 ±35,8	48,4 ±38,9	23,4 ±11,4	19,1 ± 7,5	26,2 ±14,8	19,2 ± 9,4	21,0 ± 3,8
IRG (pg/ml)	66,3 ±28,2	61,5 ±27,9	65,0 ±22,1	76,1 ±25,9	88,3 ±26,4	76,1 ±15,1	65,6 ±27,6	68,0 ±28,5	67,0 ±18,5	63,8 ±21,6
BG (mg/dl)	112 ±43,3	94,8 ±15,7	116 ±15,6	99,5 ±20,1	128 ±22,8	105 ±17,8	113 ±13,7	110 ±22,2	107 ±18,7	109 ± 9,8
IRI-U ($uUx10^3$/12h)	2,0 ± 1,2	2,2 ± 2,0	3,1 ± 3,1	5,1 ± 4,3	9,5 ±15,3	8,5 ±11,8	12,4 ±16,9	15,3 ±19,4	23,5 ±34,0	23,3 ±30,1
IRI/IRG	0,50 ±0,24	0,30 ±0,27	0,46 ±0,21	0,30 ±0,23	0,47 ±0,33	0,50 ±0,33	0,85 ±0,40	0,69 ±0,77	0,55 ±0,58	0,38 ±0,22

Tabelle 6

$\bar{x} \pm$ SD-Werte der untersuchten Parameter (IRI, CPS, CPU, IRG, BG, IRI-U, IRI/IRG) bei Cholezystektomien (n =

	präop.Tag		Op.-Tag		1.postop.-		2.postop.-		3.postop.-		5.postop.Tag	
	19^{00}	7^{00}	19^{00}	7^{00}	19^{00}	7^{00}	19^{00}	7^{00}	19^{00}	7^{00}	19^{00}	7^{00}
IRI	32,6	17,3	35,6	27,8	34,0	25,1	51,1	42,3	52,8	14,0	39,6	30,6
(uU/ml)	±10,5	± 7,2	±14,1	± 8,1	±15,4	±11,0	±34,0	±34,6	±28,6	±11,0	± 6,4	±11,8
CPS	2,5	1,4	3,1	2,6	2,9	2,5	3,3	2,6	3,2	1,8	2,9	2,6
(ng/ml)	± 1,4	± 0,7	± 1,4	± 1,1	± 0,4	± 0,5	± 1,4	± 0,8	± 0,9	± 0,5	± 0,8	± 0,7
CPU	11,6	3,9	10,7	19,1	60,6	90,0	45,7	37,9	17,0	6,9	7,4	10,3
($uUx10^3$/12h)	± 8,7	± 2,4	± 6,5	±16,6	±61,2	±80,3	±38,4	±55,3	± 9,6	± 2,9	± 2,9	± 6,3
IRG	102	95,5	96,3	128	153	146	117	129	117	106	80,3	90,3
(pg/ml)	±41,6	±34,8	±64,3	±56,7	±51,5	±67,0	±58,5	±43,0	±54,5	±44,5	±11,1	±37,8
BG	97,5	102	133	118	128	105	121	107	113	99,6	99,3	105
(mg/dl)	±23,5	±29,2	±17,5	±24,8	±17,1	±11,2	±17,2	±12,1	±24,4	±16,2	±15,5	±10,4
IRI-U	7,1	2,7	4,9	12,0	32,1	47,3	46,5	44,8	23,5	8,8	15,6	24,6
($uUx10^3$/12h)	± 9,9	± 2,9	± 4,4	±15,0	±30,0	±67,2	±70,2	±72,9	±27,3	±14,0	±11,8	±30,7
IRI/IRG	0,33	0,20	0,50	0,27	0,20	0,20	0,43	0,30	0,50	0,12	0,54	0,34
	±0,10	±0,09	±0,40	±0,20	±0,08	±0,10	±0,30	±0,20	±0,28	±0,06	±0,10	±0,02

Tabelle 7

Korrelation (r) und Signifikanz (p) der untersuchten Parameter bei Cholezystektomien, Herniotomien, Strumektomien und A-F-B

	Cholezystekt.	Herniotomie	Strumektomie	A-F-B
IRI				
präop./	r = 0,5630	r = 0,3395	r = 0,1238	r = 0,8260
2.postop.Tag	p < 0,025	p = n.s.	p = n.s.	p < 0,005
CPS				
präop./	r = 0,8038	r = 0,8099	r = 0,6845	r = 0,7006
2.postop.Tag	p < 0,0025	p < 0,0025	p < 0,05	p < 0,01
CPU				
präop./	r = 0,8771	r = 0,0936	r = 0,9220	r = 0,5976
1.postop.Tag	p < 0,01	p = n.s.	p < 0,0025	p < 0,05
IRG				
präop./	r = 0,6646	r = 0,3200	r = 0,8997	r = 0,3024
1.postop.Tag	p < 0,05	p = n.s.	p < 0,0005	p = n.s.
BG				
präop./	r = 0,4302	r = 0,6382	r = 0,3823	r = 0,5894
OP.-Tag	p = n.s.	p < 0,05	p = n.s.	p < 0,05
IRI (Urin)				
präop./	r = 0,7677	r = 0,3685	r = 0,0360	r = 0,5512
1.postop.Tag	p < 0,05	p = n.s.	p = n.s.	p < 0,05

8. LITERATURVERZEICHNIS

1. ALIEFF,A., KARWANI,H., WACKER,G. : Das postoperative Verhalten des Blutzuckers bei Nichtdiabetikern Zbl.Chir. 96: 1651-1653 (1971)

2. ANDERSON,E.: Adrenocorticotrophinreleasing hormone in peripheral blood: increase during stress Science 152: 379 (1966)

3. BLOCK,M.B., MAKO,M.E., STEINER,D.F., RUBINSTEIN,A.H.: Circulating C-peptide immunoreactivity: studies in normals and diabetic patients Diabetes 21/10: 1013-1026 (1972)

4. BÜNTE,H.: Pathophysiologie und Therapie postoperativer Entgleisungen beim Diabetes Langenbecks Arch.Chir. 324: 1-15 (1969)

5. CHAMBERLAIN,M.J., STIMMLER,L. : The renal handling of insulin J.Clin.Invest. 46/6: 911-919 (1967)

6. CLARKE,R.S.J.: Clinical studies of induction agents XXIV: the influence of anaesthesia with Thiopentane and Propanidid on the blood sugar level Brit.J.Anaesth. 40: 46-52 (1968)

7. CLARKE,R.S.J.: The hyperglycaemic response to different types of surgery and anaesthesia Brit.J.Anaesth. 42: 45-53 (1970)

8. CULLINGFORD,D.W.J.: The blood sugar response to anaesthesia and surgery in Southern Indians
Brit.J.Anaesth. 38: 463-470 (1966)

9. DROST,H.: Untersuchungen zur Glukagonsekretion und deren metabolische Bedeutung bei Erkrankungen des Kohlehydrat- und Fettstoffwechsels
Habilitationsschrift 1977

10. DUNDEE,J.W., TODD,U. : Clinical significance of the effects of Thiopentane and adjuvant drugs on blood sugar and glucose tolerance
Brit.J.Anaesth. 30: 77-82 (1958)

11. EFENDIC,S., CERASI,E., LUFT,R. : Trauma: hormonal factors with special reference to diabetes mellitus
Acta Anaesth.Scand.Suppl. 55: 107-119 (1974)

12. GERICH,J.E., KARAM,J.H., FORSHAM,P.H.: Stimulation of glucagon secretion by Epinephrine in man
J.Clin.Endocrin.Metab. 37: 479-481 (1973)

13. GESER,C.A., SCHULTIS,K.: Der Einfluß von chirurgischen Eingriffen auf die intravenöse Glukosetoleranz und die Insulinsekretion des Menschen
Verh.Dtsch.Ges.inn.Med. 76: 425 (1970)

14. GESER,C.A., FELBER,J.P., BRAND,E., SCHULTIS,K.: Untersuchungen zur Glukagon-induzierten Sekretion von Wachstumshormon und Insulin und deren Einfluß auf Parameter des Kohlehydrat- und Fettstoffwechsels nach einem Operationsstress
Klin.Wschr. 49: 1175-1182 (1971)

15. GESER,C.A.: Expériences sur la regulation hormonale du métabolisme du stress. Observations théoriques et thérapeutiques
Thèse d'Habilitation , Lausanne 1973

16. GÖSCHKE,H., BÄR,E., GIRARD,J., LEUTENEGGER,A., NIEDERER,W., OBERHOLZER,M., WOLFF,G. : Glucagon, Insulin, Cortisol and Growth Hormone levels following major surgery: their relationship to glucose and free fatty acid elevations
Horm.Metab.Res. 10: 465-470 (1978)

17. GOTTLIEB,J.D., SWEET,R.B. : Blood glucose levels during Methoxyflurane Anaesthesia
Canad.Anaesth.Soc.J. 11: 7-11 (1964)

18. GRÜNEKLEE,D., HEDTMANN,A. : Immunoassay of C-Peptide in urine of patients with idiopathic diabetes and after pancreatectomy
C-Peptide Proceedings of the first International Symposium on C-Peptide, Mainz, Feb. 1977: 161-166 (1977)

19. HORWITZ,D.L., STARR,J.I., RUBINSTEIN,A.H., STEINER,D.F. : Serum connecting peptide - an indicator of beta cell secretory function Diabetes 22 (Suppl.1): 298 Abstr. (1973)

20. HORWITZ,D.L., STARR,J.I., MAKO,M.E. : Proinsulin, insulin and C-peptide concentrations in human portal and peripheral blood J.Clin.Invest. 55: 1278-1283 (1975)

21. HORWITZ,D.L., RUBINSTEIN,A.H., KATZ,A.I. : Quantitation of human pancreatic beta cell function by immunoassay of C-peptide in urine Diabetes 26: 30-35 (1977)

22. HUNTER,A.R.: Halothane and the blood sugar Brit.J.Anaesth. 31: 490-492 (1959)

23. KADISH,A.H., LITLE,R.L., STERNBERG,J.C.: A new and rapid method for the determination of glucose by measurement of rate of oxygen consumption Clin.Chem. 14: 116-131 (1968)

24. KANEKO,T., MUNEMURA,M., OKA,H., ODA,T., SUSUKI,S., YASUDA,H., YANAIHARA,N., MAKABE,K. : Demonstration of C-peptide immunoreactivity in various body fluids and clinical evaluation of the determination of urinary C-peptide immunoreactivity Endocrinol.Japon. 22: 207-212 (1975)

25. KANEKO,T., OKA,H., MUNEMURA,M., YAMASHITA,K., YANAIHARA,N., HASHIMOTO,T., YANAIHARA,C.: Radioimmunoassay of human proinsulin C-peptide using synthetic human connecting peptide Endocrinol.Japon. 21: 141-145 (1974)

26. KATZ,A.I., RUBINSTEIN,A.H.: Metabolism of proinsulin, insulin and C-peptide in the rat J.Clin.Invest. 52: 1113-1121 (1973)

27. LARCAN,A.: Stress et diabète Agressologie 7: 447-458 (1966)

28. MARCO,J., GALLE,C., ROMAN,D., DIAZ-FIERROZ,M., VILLANUEVA,M.L., VALVERDE,J. : Hyperglucagonism induced by glucocorticoid treatment in man New. Engl.J.Med. 288: 128-131 (1973)

29. MARLISS,E.B., GIRARDIER,L., WOLLHEIM,C.B., YASUNORI,K., ORCI,L., RENOLD,A.E., PORTE,D. : Glucagon release induced by pancreatic nerve stimulation in the dog J.Clin.Invest. 52: 1246-1258 (1973)

30. MERIMEE,T.J., LOCKWOOD,D.H., PROUT,T.E. : The relationship of insulin I^{131} to serum protein fractions
Bull.Johns Hopk.Hosp.116: 191 (1965)

31. PARILLA,R., GOODMAN,M.N., CHERNICK,S.S.: Effect of glucagon-insulin ratios on hepatic metabolism
Diabetes 23: 725-731 (1974)

32. PETRIDES,P., NAPP-MELLINGHOFF,S.: Diabetes und Stress-Situationen (Operationen, Infektionen, sonstige Stress-Situationen)
Handbuch der inneren Medizin; 5.Auflage; Band VII/2, Diabetes mellitus B (Springer: Berlin-Heidelberg-New York): 1102-1138 (1976)

33. ROSS,H., JOHNSTON,J.D.A., WELBORN,T.A., WRIGHT,A.D. : Effect of abdominal operation on glucose tolerance and serum levels of insulin, growth hormone and hydrocortisone
Lancet II: 563 (1966)

34. RUBINSTEIN,A.H., CLARK,J.L., MELANI,F., STEINER,D.F. : Secretion of proinsulin C-peptide by pancreatic B-cells and its circulation in blood
Nature 224: 697-699 (1969 a)

35. RUBINSTEIN,A.H.: The significance of immunoassayable urine insulin in man
JAMA 209: 254-256 (1969 b)

36. RUBINSTEIN,A.H., POTTENGER,L.A., MAKO,M.E., GETZ,G.S., STEINER,D.F. : The metabolism of proinsulin and insulin by the liver
J.Clin.Invest. 51: 912-921 (1972)

37. RUBINSTEIN,A.H., KUZUYA,H., HORWITZ,D.L. : Clinical significance of circulating C-peptide in diabetes mellitus and hypoglycemic disorders
Arch.Int.Med. 137: 625-632 (1977)

38. SCHULTIS,K.: Veränderungen im Kohlehydrat- und Fettstoffwechsel nach Operationen und Traumata
Habilitationsschrift Gießen (1970)

39. SCHULTIS,K.: Stress und Adaptationssyndrom aus chirurgischer Sicht
Dtsch.Med.Wschr. 96: 1339-1342 (1971)

40. SELYE,H.: Das allgemeine Adaptationssyndrom (G.A.S.) und die Adaptationskrankheiten
Die Med.Welt Nr.1: 1-5 (I.), Nr.2: 46-48 (II.), Nr.3: 81-84 (III.) (1951)

41. SELYE,H.: The stress of life
Longmans, Green & Co., London New York, Toronto (1956)

42. TOELLER,M., GRIES,F.A., GRÜNEKLEE,D.: Probleme der parenteralen Sondenernährung bei Diabetikern
Internist (Berlin) 19/1: 95-104 (1978)

43. UNGER,R.H., EISENTRAUT,A.M., MC CALL,M.S., MADISON,L.L. : Glucagon antibodies and an immunoassay for glucagon
J.Clin.Invest. 40: 1280-1289 (1961)

44. UNGER,R.H., AGUILAR-PARADA,E., MÜLLER,W.A., EISENTRAUT,A.M. : Studies of pancreatic alpha-cells function in normal and diabetic subjects
J.Clin.Invest. 49: 837-848 (1970)

45. UNGER,R.H.: Alpha- and beta-cell interrelationships in health and diseases
Metabolism 23: 581-593 (1974)

46. WIDE,L., PORATH,J.: Radioimmunoassay of proteins with the use of Sephadex-coupled antibodies
Biochim.Biophys.Acta 130: 257-260 (1966)

---

47. KEEN,H., JARRETT,R.J., ALBERTI,K.G.: Diabetes mellitus: A new look at diagnostic criteria
Diabetologia 18: 81 (1980)

48. KÖBBERLING,J., KERLIN,A., CREUTZFELDT,W.: Zur Wertigkeit des oralen Glukosetoleranztests
Internist 21: 213-219 (1980)

LEBENSLAUF

Am 1. August 1952 wurde ich als Sohn der Eheleute Lutwin Berwanger und Maria Berwanger, geborene Trampert, in Steinberg/Saar, Kreis Merzig-Wadern, geboren.

Von Ostern 1959 bis Ostern 1964 besuchte ich die katholische Volksschule in Steinberg und dann das staatliche Realgymnasium in Wadern. Die Reifeprüfung legte ich am 17. Mai 1972 ab.

Vom 4. Juli 1972 bis zum 30. September 1973 wurde ich zur Ableistung des Wehrdienstes zur Bundeswehr einberufen.

Im Wintersemester 1973/74 begann ich zunächst das Studium der Biologie, im Wintersemester 1974/75 das Studium der Medizin an der Westfälischen-Wilhelms-Universität Münster.
Im Wintersemester 1975/76 wechselte ich zur Universität Düsseldorf, wo ich im März 1977 die ärztliche Vorprüfung ablegte. Im März 1978 bestand ich den ersten Abschnitt und im März 1980 den zweiten Abschnitt der ärztlichen Prüfung.

Ich danke Herrn Prof. Dr. med. D. Grüneklee für die Überlassung des Themas und die Betreuung der Arbeit.

Weiterhin danke ich den medizinisch-technischen Assistentinnen des Diabetes-Forschungsinstitutes an der Universität Düsseldorf (Frau E. Wiesen, Frau G. Korthaus und Frau A. van Helden) für ihre hilfreiche Unterstützung.
Ebenso danke ich Herrn Dr. med. K. H. Gisbertz, Oberarzt der chirurgischen Klinik A der Universität Düsseldorf (Direktor: Prof. Dr. med. K. Kremer), für die Unterstützung bei der Untersuchung der Patienten.
Mein Dank gilt ebenso Herrn Priv. Doz. Dr. med. H. Drost für seine Hilfe bei der Glukagonbestimmung sowie den medizinisch-technischen Assistentinnen im klin.-chem. Laboratorium des Diabetes-Forschungsinstitutes an der Universität Düsseldorf (Direktor: Prof. Dr. med. H. Reinauer).
Ferner sei den Schwestern und Pflegern der chirurgischen Universitätsklinik A für ihre Mitarbeit gedankt.